

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**НИСИЧЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ  
ЛОКАЛИЗОВАННЫХ И ДИССЕМНИРОВАННЫХ  
САРКОМ ЮИНГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ  
С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ ТАЗА**

14.01.12 – Онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
**Долгополов Игорь Станиславович**

кандидат медицинских наук  
**Дзампаев Аслан Зелимханович**

Москва – 2021 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эпидемиология саркомы Юинга костей таза.....	12
1.2 Клиническая характеристика саркомы Юинга костей таза .....	12
1.3 Классификация саркомы Юинга.....	14
1.4 Морфология саркомы Юинга.....	16
1.5 Диагностика саркомы Юинга .....	19
1.6 Лечение саркомы Юинга .....	22
1.6.1 Лечение локализованной саркомы Юинга .....	23
1.6.2 Лечение метастатической саркомы Юинга.....	27
1.6.3. Роль высокодозной ПХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечение саркомы Юинга.....	29
1.6.4 Локальное лечение саркомы Юинга .....	36
1.6.5 Перспективы лечения саркомы Юинга .....	39
1.7 Заключение .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	43
2.1 Общая характеристика пациентов.....	43
2.2 Обследования.....	45
2.2.1 Сбор анамнестических данных .....	45
2.2.2 Осмотр пациента, морфологическое подтверждение диагноза.....	45
2.3 Стадирование пациентов и распределение по группам.....	50
2.3.1 Характеристика пациентов по группам.....	51
2.3.2 Планирование хирургической тактики.....	55
2.3.3 Уровень лактатдегидрогиназы на момент постановки диагноза.....	57
2.4 Инструментальные методы исследования, используемые для обследования пациентов и постановке диагноза .....	61

2.5 Индукционная терапия .....	62
2.6 Лучевая терапия.....	65
2.6.1 Облучение метастатических очагов .....	66
2.6.1.1 Легочные или плевральные метастазы .....	66
2.6.1.2 Костные метастазы .....	66
2.7 Консолидирующая терапия.....	67
2.8 Критерии эффективности лечения .....	68
2.9 Статистическая обработка материалов исследования .....	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	71
3.1 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ .....	71
3.1.1 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ в группе «Индукция» .....	74
3.1.2 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ в группах, получивших консолидацию (группы «ВХТ» и «ПХТ») .....	78
3.2 Результаты консолидирующей химиотерапии ОССЮ (группы «ВХТ» и «ПХТ») .....	81
3.3 Анализ выживаемости пациентов с ОССЮ первично–тазовой локализации по группам консолидации .....	85
3.4 Результаты сравнительного анализа факторов, влияющих на выживаемость в группах пациентов с ОССЮ .....	88
3.5 Анализ рецидивов в группах «ВХТ» И «ПХТ» и полученной противорецидивной терапии.....	97
3.6 Заключение к главе .....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Несмотря на достижения современной онкологии, лечение саркомы Юинга костей таза у детей и подростков остается в настоящее время актуальной и малоизученной проблемой ввиду редкой встречаемости и биологических особенностей опухоли. Частота новообразований у детей и подростков не превышает 20% всех злокачественных поражений костей таза. Это прогностически неблагоприятные опухоли с крайне агрессивным течением, ранним гематогенным метастазированием и частыми рецидивами. Первично операбельные саркомы Юинга костей таза встречаются редко [11; 13].

Особые надежды на улучшение отдаленный результатов лечения саркомы Юинга высокого риска связаны с повышением интенсивности химиотерапевтических режимов. Так, в исследовании Torgunn I.Y. [112], 2006, 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни у детей и подростков в возрасте от 0,6 до 11,4 лет после химиотерапии по схеме VACA-IE, хирургического вмешательства и облучения достигла 49%. Проведение высокодозной химиотерапии последующей трансплантацией аутологичных ГСК также повысило 3-х и 5-летнюю выживаемость до 42–55%.

Агрессивные хирургические вмешательства у детей с операбельными саркомами Юинга костей таза также существенно улучшили прогноз заболевания болезни [39]. По данным немногочисленных работ, в настоящее время нет четких показаний к оперативному вмешательству. Хорошие результаты лечения могут быть получены только при адекватной предоперационной полихимиотерапии, радикальной резекции пораженного отдела [32]. В то же время, ряд исследователей полагает, что нет достоверной разницы между хирургическим лечением и лучевой терапией в рамках местного контроля опухоли после адекватной интенсивной мультимодальной полихимиотерапии, тогда как исследователи из Musculoskeletal Tumor Society (MTS) представили данные о более высоких функциональных

результатах у пациентов, не подвергавшихся хирургическому лечению, а перенесших только лучевую терапию [96; 97].

Таким образом, существует огромный пласт нерешенных проблем в лечении местнораспространенной и диссеминированной опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ) тазовой локализации. Они касаются степени интенсивности индукционной терапии, вида консолидации, необходимости проводить всем пациентам высокодозную химиотерапию (ВХТ), критерии отбора пациентов в ту или иную группу консолидации, роли и места оперативного вмешательства при поражении костей таза.

### **Цель исследования**

Определить оптимальную стратегию лечения пациентов с локализованными и диссеминированными формами опухолей семейства саркомы Юинга с первичным поражением костей таза, направленную на повышение общей и безрецидивной долгосрочной выживаемости.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность индукционной интенсивной терапии по протоколу ММСЮ–99 и выявить неблагоприятные факторы прогноза.
2. Оценить влияние факторов временной и дозовой интенсивности индукции на эффективность программной терапии и дать анализ причинам, влияющим на нарушение сроков лечения.
3. Выявить неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результаты лечения, в том числе в группах, получивших различные режимы консолидации (ВХТ с аутологичной трансплантацией против полихимиотерапии).
4. Оценить общую и безрецидивную выживаемости пациентов с локализованными и диссеминированными формами опухолей семейства саркомы Юинга с первичным поражением костей таза после лечения по протоколу ММСЮ–99 от момента включения в программу.

5. Провести сравнительный анализ эффективности различных режимов консолидации с включением и без ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК на основе оценки общей и безрецидивной выживаемости.

#### **Научная новизна**

Впервые в России проведено долгосрочное изучение уникального клинического материала, позволившего оценить особенности течения и результаты лечения местнораспространенных и диссеминированных опухолей семейства саркомы Юинга костей таза у детей и подростков до 18 лет. Проанализированы итоги проведения высокоинтенсивной программы лечения по протоколу ММСЮ–99. Выполнена сравнительная оценка различных типов консолидации с включением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга и курсовой альтернирующей полихимиотерапии. Проанализированы клинические параметры заболевания, уровень положительных ответов на индукционную терапию, частота и степень органной токсичности различных схем лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с поражением костей таза в целом и в зависимости от вида консолидации. Проведенное исследование показало, что у детей и подростков, больных саркомой Юинга костей таза, консолидация с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не имеет статистически значимых преимуществ общей и безрецидивной выживаемости пациентов перед стандартной полихимиотерапией.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведенной работы впервые в России изучены особенности клиники, диагностики и прогноза ОССЮ костей таза у детей и подростков из группы высокого риска. Проведенное исследование позволяет предложить практическому здравоохранению новые методы лечения, повышающие выживаемость больных как с местнораспространенными, так и диссеминированными ОССЮ. Полученные данные позволяют сделать вывод о равнозначности двух типов консолидации как с использованием ВХТ с

аутологичной трансплантацией ГСК, так и 5 курсов ПХТ у пациентов с положительным опухолевым ответом на индукционную терапию. Показана необходимость проведения интенсивной индукционной терапии в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. Также проанализировано влияние оперативного лечения ОССЮ тазовой локализации у ограниченного числа пациентов и показано, что интенсивное химиотерапевтическое лечение с включением адекватной лучевой терапии и при условии проведения фазы консолидации позволяет отказаться от проведения калечащих операций без уменьшения выживаемости больных.

Результаты исследования отражены в материалах научных конференций и статьях в рецензированных журналах, посвященных проблемам детской онкологии в России и за рубежом.

### **Методы и методология исследования**

Для выполнения поставленной задачи был проведен анализ пациентов с саркомой Юинга таза, получавших лечение за период с 1997 по 2015 годы. Были изучены истории болезни 72 пациентов с диссеминированными и локализованными ОССЮ костей таза в возрасте от 2 до 17 полных лет, получивших лечение по протоколу ММСЮ–99.

Все пациенты начали лечение по однотипной схеме индукционной химиотерапии, включающей 5 чередующихся курсов гипер-ВАС и ифосфамид–вепезид. Далее после 2 курса ХТ пациенты, у которых были ранее выявлены метастазы в легкие, получали крупнопольную лучевую терапию в дозе 10,8–12 Гр. По протоколу лечения у всех пациентов после 2–4 курсов проводился сбор стволовых клеток периферической крови. После оценки клинического эффекта лечения (полный или частичный ответ) пациенты, завершившие этап индукции (n=61), получали ЛТ на область первичной опухоли в СОД 52–56 Гр и были разделены на 2 группы: «ВХТ» включено 27 пациентов, получивших лечение по протоколу ММСЮ–99 с применением на этапе консолидации высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; в группу «ПХТ» включили 34 пациента, которым проводили аналогичную



индукционную полихимиотерапию по протоколу ММСЮ–99 лечения саркомы Юинга высокого риска со снижением курсовых доз препаратов на 30% от индукции. Снижение доз было предусмотрено для уменьшения острой и кумулятивной токсичности терапии.

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные данные обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA 10. Использовали программы корреляционного, кластерного, дискриминантного и факторного анализа. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log–rank теста. Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости, использовали факторный регрессионный анализ Cox. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию *t* Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Индукционная высокоинтенсивная терапия в объеме 5–6 чередующихся курсов VАС и IE, в комбинации с крупнопольным облучением легких при наличии метастазов, демонстрирует высокую 88,5% эффективность при высокой, но управляемой токсичности.
2. При этом основной причиной неудачи индукции является не токсичность, а прогрессирование опухоли на фоне терапии.
3. Пациенты, которые успешно завершили индукцию и получили адекватную локальную лучевую терапию по программе ММСЮ–99, могут рассчитывать на пятилетнюю выживаемость без признаков заболевания на уровне 50%, независимо от типа проводимой консолидации.

4. В исследуемой нами группе пациентов не показано преимуществ консолидации с использованием ВХТ и аутотрансплантации с 5 курсами ПХТ ни в плане общей, ни безрецидивной выживаемости.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование выполнено на базе отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Большой объём клинического материала, достаточный для анализа выживаемости, длительный период наблюдения за больными, подробное изучение непосредственных и отдалённых исходов лечения наряду с использованием современных методов статистического анализа позволяют констатировать достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях:

1. 28th Annual Meeting of the European Musculo–Skeletal Oncology Society (29 апреля – 1 мая 2015 г., Афины, Греция);
2. IX съезд онкологов России (14–16 июня 2017 г., Уфа);
3. Вреденовские чтения (27–29 сентября 2018 г., Санкт–Петербург);
4. XXII Российский онкологический конгресс (13 – 15 ноября 2018 г., Москва);
5. VII Съезд детских онкологов (25–26 октября 2018 г., Москва)
6. XXIII Российский онкологический конгресс (12 – 14 ноября 2019 г., Москва).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Саркома Юинга (СЮ) впервые описана и выделена как отдельная нозологическая единица в 1921 г. Джеймсом Юингом [6; 30]. Опухоль представляет собой злокачественную трансформацию костной, нейрогенной и сосудистой ткани и состоит из широких полей округлых клеток без межклеточного вещества. Д. Юинг считал, что новообразование возникает из периваскулярного эндотелия, поэтому обозначил его как «диффузную эндотелиому кости» и позже предложил называть «эндотелиальной миеломой кости» [59]. Некоторые исследователи, в частности Н. Colvill и R. Willis, полагали, что саркомы Юинга, как самостоятельного новообразования, нет и это метастазы нейробластомы в кости [50]. В 1966 г. Б.П. Тарасов [31] проанализировал большое количество опухолей и обнаружил структуры нейрогенной природы, однако, опираясь на косвенные признаки, саркомы Юинга все равно считали самостоятельными сосудистыми образованиями. С 1990–х годов в мировой литературе [14] фигурирует термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (ОССЮ). К этой категории относят костную саркому Юинга (КСЮ), внескелетную саркому Юинга (ВССЮ), периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости (ПНЭО) и злокачественную мелкоклеточную опухоль торакопульмональной зоны или опухоль Аскина. Однородность этих образований подтверждается единой хромосомной транслокацией  $t(11;22)(q12; 24)$ , повреждающей ген *EWSR1* [53], или ее вариантом  $t(21;22)$ . При этом аналогичный генез опухолей и единый подход к лечению не исключает различий уровня дифференцировки и, соответственно, прогноза заболевания [3].

В последние десятилетия ученые выявили также аналогичную хромосомную транслокацию  $t(11:22) (p13,q12)$ , которая приводит к нарушению экспрессии генов *EWSR1* у десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли (DSRCT), данная патология встречается крайне редко, приблизительно, 300 случаев во всем мире и имеет плохой прогноз [26].

### **1.1 Эпидемиология саркомы Юинга костей таза**

Частота саркома Юинга колеблется от 0,6 до 3 на 1.000.000 населения [32; 66]. Анализ, проведенный в США в последние 30 лет, оценивает заболеваемость ОССЮ среди детей и молодых взрослых как 1 пациент на  $10^6$  населения соответствующего возраста [113]. При этом отмечается достаточно широкий разброс расовых и национальных показателей [92].

По данным литературы, частота саркомы Юинга среди первичных опухолей костной ткани у детей и подростков составляет 25–27% [11] и уступает только остеогенной саркоме. Ее встречаемость среди всех злокачественных опухолей костей таза у детей и подростков составляет порядка 20%. Наибольшее количество случаев фиксируют у 10–14-летних мальчиков и 5–9-летних девочек [53]. После 13–14 лет мальчики болеют в 1,5–2 раза чаще девочек [42]. Исследование Н. Berg показало, что у детей до 12 мес. в основном страдают аксиальные отделы, преимущественно кости таза [73].

Чаще болеют представители белой расы [43]. По данным эпидемиологических исследований, такие дети составляют 96% всех больных ОССЮ. Частота опухолей у детей негроидной расы – лишь 1,8%, у монголоидов – 2,2% [21]. Причины таких различий неизвестны, однако выявлены особенности некоторых аллелей гена СЮ–EWS [13]. Ряд авторов отмечает более высокую частоту болезни у детей высокого роста [25].

Среди факторов риска развития ОССЮ выделяют период активного роста костей скелета и полового созревания [11, 61].

### **1.2 Клиническая характеристика саркомы Юинга костей таза**

В группе ОССЮ в 80–85% преобладают первичные костные опухоли. При этом чаще всего первичная опухоль локализуется в костях таза. Частота тазовых поражений колеблется в различных исследованиях от 23 до 27% [17; 68; 115] (Таблица 1.2.1). ОССЮ занимает 10–15% среди всех новообразований костей таза в детском возрасте [15]. Особое место в клинической практике ОССЮ тазовой локализации определяется, прежде всего, объективно поздней диагностикой и

высокой частотой локальных рецидивов, составляющей 20–30% по сравнению, например, с ОССЮ конечностей, где процент локальных рецидивов не превышает 13% [36; 103].

Среди клинических проявлений саркомы Юинга выделяют 3 ведущих симптома [19]: боль, пальпируемую опухоль и нарушение функции конечности.

Начало заболевания подострое или острое. При этом интенсивность болевого синдрома слабая и умеренная. Боль может самопроизвольно проходить, давая, так называемый, «светлый промежуток». Такая цикличность может имитировать воспалительный процесс, например остеомиелит. Постепенно боль усиливается, особенно в ночное время.

**Таблица 1.2.1** – Частота локализации поражений различных костей при ОССЮ

Локализация	Частота, %
<b>Кости осевого скелета</b>	<b>52–55</b>
череп	2–6
грудина	<0,5
ключица/лопатка	4–6
ребра	12–13
позвонки	6–8
кости таза	23–27
<b>Кости конечностей</b>	<b>41–47</b>
плечевая	5–7
лучевая/локтевая	1–3
кости кисти	<1
бедренная	16–19
большеберцовая	7–10
малоберцовая	6–9
кости стопы	2–3

В ряде случаев боль локализуется не в пораженных костях таза, а имитирует болезни позвоночника в виде боли в пояснично–крестцовом отделе, иррадиирующей по седалищному нерву [78].

Для ОССЮ костей таза характерна быстрая инвазия в мягкие ткани и формированием плотно эластического мягкотканого компонента даже при

локализованной форме заболевания [29]. Надо отметить, что саркомы Юинга костей таза характеризуются наличием массивного внекостного компонента. В области пальпируемого новообразования отмечается гиперемия, гипертермия и расширение подкожных вен. Мягкотканый компонент склонен к быстрому росту, нарушающему функцию пораженного органа. У больных опухолью костей таза возможно нарушение функции тазовых органов (нарушение мочеиспускания и/или акта дефекации), что свидетельствует о далеко зашедшем процессе, который может привести к патологическому перелому. Многие больные отмечают травму в анамнезе, которая, разумеется, не является ни причиной, ни пусковым механизмом развития опухоли, но нередко способствует обнаружению существующей патологии.

При первом обращении порядка четверти пациентов предъявляют жалобы, свидетельствующие об общей интоксикации (субфебрильная / фебрильная температура, слабость, снижение аппетита и массы тела) и сопровождающиеся неспецифичными изменениями клинико–биохимических показателей (лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, повышение уровня ЛДГ). По данным литературы, в большинстве случаев это свидетельствует о большом объеме новообразования и является неблагоприятным прогностическим фактором [29].

ОССЮ – группа высоко агрессивных новообразований с интенсивным ростом и ранним метастазированием. Частота метастатических форм, выявленных уже на момент постановки диагноза, достигает 22–38% [11; 51]. Чаще других страдают кости, легкие и костный мозг. Поражения регионарных лимфатических узлов и ЦНС встречаются реже, примерно у 6% больных [14]. Низкая вовлеченность лимфатических узлов объясняется отсутствием лимфангиогенеза в костной ткани, поэтому поражение регионарных узлов связано либо с проращением первичной опухоли, либо с её гематогенным распространением [29].

### **1.3 Классификация саркомы Юинга**

В настоящее время нет единой классификации стадий ОССЮ. Общепринято выделение локализованной и диссеминированной стадий [49].

Разработана классификации СЮ по степени распространенности опухолевого процесса. Выделены следующие формы заболевания [35]:

- локализованная форма – опухоль без метастазов;
- распространенная форма – наличие метастазов в одну из систем;
- генерализованная форма – одновременное метастатическое поражение нескольких систем.

Распространенность опухоли по кости определяют по международной классификации 1992 года:

- T<sub>i</sub> – опухоль в пределах кортикального слоя;
- T<sub>r</sub> – опухоль, выходящая за пределы кортикального слоя.

В связи с практической значимостью широкое распространение получила классификация пациентов по группам риска, что позволяет проводить риск-адаптированную терапию, обеспечивающую оптимальную эффективность лечения. Также подобное распределение обеспечивает деэскалацию терапии у пациентов хорошим прогнозом, позволяя снизить острые и отдаленные негативные эффекты химиолучевого лечения. В зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза заболевания выделяют стандартную и высокую группы риска. К факторам неблагоприятного прогноза ОССЮ относят [13; 72]:

- 1) расположение первичной опухоли в костях осевого скелета, особенно в костях таза;
- 2) длину пораженной кости, превышающую 8 см;
- 3) объем опухоли, превышающий 200 см<sup>3</sup>;
- 4) появление отдаленных метастазов;
- 5) возраст более 14 лет;
- 6) повышенный уровень ЛДГ;
- 7) низкие показатели лечебного патоморфоза после индукционной ПХТ.

В связи с тем, что выполнение радикального оперативного вмешательства в случае ОССЮ костей таза, как правило, невозможно, а внекостный компонент на момент диагноза превышает 200 см<sup>3</sup>, пациенты с данной локализацией в подавляющем большинстве случаев относятся в группу высокого риска и требуют

применения всего арсенала средств, которыми располагает современная онкология.

#### 1.4 Морфология саркомы Юинга

Саркомы Юинга имеют мономорфную гистологическую структуру, представленную плотно расположенными мелкими клетками, имеющими округлое ядро, размытые очертания цитоплазмы и нечетко выраженные ядрышки. В большинстве случаев видны фиброзные прослойки, разделяющие опухоль на полосы и дольки неправильной формы. Митозы редки. Обычны очаги кровоизлияний и некроза [105]. По результатам световой микроскопии ОССЮ относят к так называемой группе «мелкокруглоклеточных опухолей», что морфологически ставит ее в один ряд с альвеолярной рабдомиосаркомой, низкодифференцированной нейробластомой, некоторыми лимфомами и т.п. Невозможность чисто морфологически уверенно провести дифференциальную диагностику диктует необходимость комплексного подхода к патоморфологическому исследованию при подозрении на ОССЮ. Для определения гистогенетической принадлежности ОССЮ используют комплексный подход, включающий световую микроскопию, иммуногистохимические и цитогенетические исследования, метод культуры ткани. Для диагностики цитогенетических и молекулярных нарушений применяют методы обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (RT-PCR), флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и кариотипирование [90]. С помощью цитогенетической методики можно выявить как количественные, так и структурные нарушения хромосом. Уникальным признаком саркомы Юинга является особая хромосомная аномалия – реципрокная транслокация 11-й и 22-й хромосом, захватывающая полосы q24 и q12 обеих хромосом,  $t(11;22)(q24;q12)$ , с повреждением генов EWS и FLY1. Такая хромосомная аномалия встречается у 90% больных ОССЮ.

Известно, что перенос фрагмента одной хромосомы на другую может привести к совмещению двух генов в одном месте. В результате образуются



гибридные РНК–мессенджеры (mРНК), кодирующие образование нового белка, влияющего на биологию клетки [30]. С помощью гена EWS кодируется РНК–связанный протеин, посредством FLY1 – ДНК–связанный протеин из ETS–семейства факторов транскрипции [109]. Слияние генов EWS и FLY1 приводит к формированию химерного EWS–FLY1–онкопротеина, который содержит EWS–трансактиваторный домен и FLY1–связанный домен. FLY1 оказывает влияние на специфичность связывания EWS–FLY1–онкопротеина с ДНК, в то время как N–концевая часть EWS способствует нарушению последовательности активации генов, которые в нормальных условиях отвечают на FLY1. По мнению исследователей, все это является основой патогенеза саркомы Юинга, при том, что химерный онкопротеин служит промотором экспрессии различных генов, задействованных в опухолевой трансформации [116]. Одни исследователи [94] полагают, что EWS–FLY1–онкопротеин дисрегулирует транскрипцию, другие [116] – считают возможным его участие в процессе ингибирования апоптоза.

Второе альтернативное цитогенетическое нарушение в виде транслокации  $t(21;22)(q22;12)$  встречается у 10% больных и приводит к образованию онкопротеина EWS–ERG [30].

Третьей транслокацией, выявляемой при цитогенетическом исследовании, является  $t(7;22)(p22;12)$ . Это нарушение сопровождается слиянием гена EWS и ETV1, локализующегося в хромосоме 7p22 [73].

В конце прошедшего столетия две группы ученых [63] выявили зависимость между клиникой заболевания и вариантами онкопротеина EWS–FLY1, первый тип которого является результатом слияния экзона 7 гена EWS и экзона 6 гена FLY1 при наличии транслокации  $t(11;22)(q24;q12)$ . Данный белок встречается у 65% больных и коррелирует с благоприятным прогнозом. В основном это локализованная форма заболевания [47].

У остальных 35% пациентов наблюдается различный спектр транскрипционных композиций участков EWS и FLY1. Вторичные хромосомные абберации, например трисомия +8, +12, +2, +5, +9, +15, а также дополнительные

включения в длинном или коротком плече хромосомы-1 коррелируют с прогрессирующим течением саркомы Юинга.

Метод культивирования клеток опухоли дает возможность выявить главные нейрогенные маркеры – нейронспецифическую энолазу, нейрогенный белок и холинэстеразу, что свидетельствует о нейрогенной (нейроэктодермальной) природе саркомы Юинга [47].

С помощью иммуногистохимических исследований на мембранах клеток ОССЮ обнаружен поверхностный гликопротеин р30/32 MIC2 (CD99) – продукт псевдоаутосомного гена MIC2 р [81]. Экспрессия данного белка встречается практически во всех клетках ОССЮ и крайне редко в других негемопоэтических опухолях. Гликопротеин CD99 выявляют с помощью моноклональных антител (АТ) НВА7, RFB-1, 12E7, 013 [17]. Необходимо отметить, что для ОССЮ характерна экспрессия виментина [13], и 10–20% клеток положительно реагируют на цитокератины [29].

Для иммуногистохимических исследований ОССЮ используют следующие маркеры нейродифференцировки:

- нейронспецифическую энолазу (NSE),
- CD56 (Leu7),
- протеин S-100,
- глиальный фибриллярный кислый протеин,
- синаптофизин,
- GD2 и
- белки нейрофиламентов [107].

Саркома Юинга и ПНЭО считаются гистологически похожими мелкокруглоклеточными опухолями. Однако признаки нейроэктодермальной дифференцировки ПНЭО выражены ярче. Эту опухоль диагностируют с помощью 1) иммуногистохимических исследований, выявляющих 2 и более маркеров нейродифференцировки, 2) гистологических исследований, позволяющих увидеть розетки Homer-Wright, и 3) электронной микроскопии, обнаруживающей признаки нейродифференцировки. Некоторые авторы считают, что разделение

ОССЮ на классическую СЮ и примитивную нейроэктодермальную опухоль не имеет клинического значения, т. к. оба варианта обладают одинаковым прогнозом и лечатся по единым протоколам [97]. Однако, по данным других исследователей [3], ПНЭО течет более агрессивно.

Проведенные исследования позволили выявить экспрессию гена *c-kit* у 35–55% больных саркомой Юинга благодаря характерной ауто- и паракринной стимуляции лигандом (*stem-cell factor (SCF)*). Активация *c-kit*, в свою очередь, приводит к неконтролируемой пролиферации, миграции и нарушениям апоптоза клеток опухоли [87].

### 1.5 Диагностика саркомы Юинга

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN; v.1.2010 [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) пациенты, у которых предполагают ОССЮ, должны пройти комплексное обследование, позволяющее оценить стадию заболевания на этапе, предшествующем диагностической биопсии опухоли. Это:

- 1) рентгенография пораженных костей;
- 2) КТ или МРТ вовлеченных в опухолевый процесс участков скелета, мягких тканей и/или любых других анатомических областей;
- 3) рентгенография и КТ органов грудной клетки;
- 4) остеосцинтиграфия, которая позволяет выявить отдаленные метастазы у 8–10% больных [29];
- 5) желательна позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), т. к. она дает возможность обнаружить не только все очаги патологической опухолевой метаболической активности для последующего прицельного рентгенологического исследования, но и обеспечить последующий контроль эффективности проводимой терапии.

До настоящего времени основным методом диагностики ОССЮ остается рентгенологическое исследование. ОССЮ по своей сущности являются остеолитическими, то есть опухолевая ткань не обладает костеобразующими свойствами. Однако, с другой стороны, при ОССЮ наблюдается выраженное эностальное и периостальное костеобразование реактивного характера – реакция

кости на растущую опухоль. Характер периостальных разрастаний зависит от локализации ОССЮ. При поражении плоских костей, где надкостница не активна, периостальное костеобразование практически отсутствует, эностальная реакция так же выражена слабо, и в процессе опухолевого роста с самого начала преобладает деструкция. Это вызывает большие трудности в диагностике саркомы Юинга костей таза. Разрушая плоскую кость, опухоль быстро прорастает в мягкие ткани [20].

Деструкция кости при саркоме Юинга представлена тремя основными видами:

- 1) мелкоочаговая деструкция кости, напоминающая «ноздреватый» рисунок;
- 2) крупноочаговая деструкция с крупными округлыми четко ограниченными участками разрушения кости с зоной склероза вокруг и тонкими или более грубыми перегородками внутри;
- 3) пластинчатая деструкция с расслоением коркового слоя на множество пластин.

Поражение костей таза, как правило, проявляется мелкоочаговой и крупноочаговой деструкцией, при инвазии опухоли видны реактивные костные разрастания в мягких тканях – радиальные костные спиккулы [11].

Период активного роста саркомы характеризуется появлением на уровне деструкции кости мягкотканого компонента с хорошо определяемой на начальном этапе жировой межмышечной прослойкой. Частота патологических переломов костей таза не превышает 5% [7].

Эностальная реакция может быть представлена в виде склеротической каемки на границе крупного очага деструкции или в виде незначительного диффузного уплотнения без резких границ при мелкоочаговой деструкции.

Возможности ультразвукового исследования (УЗИ) для диагностики опухолей костей ограничены, так как неизменный кортикальный слой препятствует прохождению ультразвуковых волн [8]. Как правило, метод позволяет определить наличие мягкотканого компонента, уточнить его структуру

и связь с рядом расположенными сосудами. С помощью УЗИ определяют объем опухоли и группу риска. Расчет объема проводят до начала лечения. Объем эллипсоидных опухолей (большой объем мягкотканого компонента) определяют по формуле [14]:  $a*b*c*0,52$ , где:  $a$  – продольный размер,  $b$  – средне–поперечный размер,  $c$  – боковой размер.

Компьютерная томография высоко информативна при опухолях костей таза, а также в тех случаях, когда зона поражения окружает большой мышечный слой. Исследование дает возможность определить структуру опухоли, состояние кортикального и губчатого вещества кости, выявить и оценить мягкотканый компонент [28]. РКТ с 3D–реконструкцией позволяет проводить предоперационное моделирование.

Ранее проведенные исследования [19; 78] показали высокую диагностическую ценность магниторезонансной томографии (МРТ), четко определяющей местное распространение опухоли, включая инвазию рядом расположенных сосудистонервных пучков, суставных поверхностей и костного мозга [2]. Обычно МРТ проводят после рентгенологического исследования и учитывают его результаты при интерпретации данных. Преимущества метода включают естественный тканевой контраст, высокое пространственное разрешение и возможность исследования в любой плоскости. Чувствительность метода у пациентов с саркомами костей – практически 100%, однако специфичность – только 60–70% из–за ложноположительных результатов [96]. Внутривенное введение контрастного позитивного парамагнитного вещества, в частности соединения гадолиния, повышает информативность МРТ–исследования за счет более четкой визуализации зоны поражения, позволяет определить перфузию и оценить область распада [74]. К сожалению, наличие металлических конструкций искажает результаты исследования и практически исключает повторное использование метода после эндопротезирования пораженной конечности.

Радионуклидное исследование костной системы с  $^{99m}\text{Tc}$  с пирофосфатом и радионуклидное исследование мягких тканей с цитратом галия  $^{67}\text{Ga}$  позволяют определить объем повреждения кости первичной опухолью и выявить

метастатические очаги раньше стандартной рентгенографии. Перед исследованием пациенту вводят радиофармпрепарат (РФП), который накапливается пораженными костными клетками. По мере распада РФП излучает гамма-кванты, которые регистрируются гамма-камерой и преобразуются в изображение на экране компьютера. Эти области видны на снимке как плотные серые или черные зоны, называемые «горячими».

Для диагностики метастатического поражения легких и черепа выполняется рентгенография легких в двух проекциях, а также КТ грудной клетки и КТ черепа с внутривенным контрастированием.

Ультразвуковое исследование, ангиография, КТ, МРТ и радиоизотопное сканирование позволяют не только определить истинное интрамедулярное и мягкотканое распространение опухолевого процесса, а также наличие метастатических очагов, но и дают возможность динамического контроля эффективности лечения.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ как на этапе первичной диагностики, так и последующей оценки патоморфологического эффекта ПХТ. При этом отсутствие положительной динамики может быть основанием для изменения схемы лечения или проведения предоперационной лучевой терапии [70].

До начала любого лечения следует получить морфологическое подтверждение ОССЮ путем трепанбиопсии с последующим проведением гистологических и/или иммуногистохимических, молекулярногенетических и/или цитологических исследований. При необходимости морфологическое заключение подтверждают результатами открытой биопсии [11].

### **1.6 Лечение саркомы Юинга**

Пока в лечении ОССЮ не использовали химиотерапию, 5-летняя выживаемость больных не превышала 10%. Несмотря на лучевую терапию, впервые внедренную в 20-х годах прошлого века, пациенты умирали от отдаленных метастазов в течение первых двух лет после подтверждения диагноза. Использование комплексного подхода в объеме системной ПХТ, облучения и/или

хирургического вмешательства позволило в 70-х годах увеличить общую 5-летнюю выживаемость пациентов с локализованной формой СЮ до 60%, с метастатической – до 20% [33].

В настоящее время всем больным ОССЮ проводят системную ПХТ. Впервые об эффективности цитостатика циклофосфана сообщили в 1976 г. Sutow и Sullivan [110]. Одновременно Hustu [71] заявил о хороших результатах комбинации циклофосфида и винкристина с лучевой терапией. Эти работы стали основой современной ПХТ саркомы Юинга.

### 1.6.1 Лечение локализованной саркомы Юинга

До середины 1970-х годов ОССЮ лечили преимущественно по схеме VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфомид), обеспечивая общую 5-летнюю выживаемость пациентов на уровне 45–50%, при этом сочетание с антрациклиновым антибиотиком доксорубицином – схема VACD – позволило достоверно увеличить безрецидивную 5-летнюю выживаемость с 24 до 60% [45]. В 1974 году группе Rosen [42] удалось добиться длительной выживаемости больных после комбинации такого лечения с лучевой терапией. В проведенном в 1973–1978 годах в США исследовании IESS-I безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов после использования схемы VAC составила 24%. Комбинация с крупнопольным облучением легких позволила увеличить этот показатель до 44% и при добавлении доксорубицина (схема VACD) – до 60% [93]. В последующем данная схема признана стандартом лечения СЮ.

Исследование ET-1 [52], выполненное в Великобритании в 1978–1986 годах, выявило зависимость выживаемости больных от локализации СЮ. После лечения по схеме VACD общая 5-летняя выживаемость пациентов с локализованной формой заболевания составила при поражении костей конечностей 52%, осевого скелета – 38%, костей таза – лишь 13%.

Результаты многоцентрового исследования CESS-81, проведенного в Германии в начале 1980-х годов позволили выделить другие неблагоприятные факторы прогноза после индукционного лечения в режиме VACD, в частности, объем опухоли, превышающий 100 см<sup>3</sup>, и низкую степень лечебного патоморфоза.

При опухолях менее 100 см<sup>3</sup> общая 5–летняя выживаемость больных достигла 80%, при большем объеме составила только 31%. Другие исследователи [76] получили аналогичные результаты после 4 курсов ХТ с последующим хирургическим вмешательством у пациентов с опухолями, в которых обнаружено менее или более 10% живых клеток. При некрозе всей локализованной операбельной опухоли или большей ее части 5–летняя выживаемость составила 85–95% [102].

Исследование ES–79 [70], выполненное в госпитале St. Jude в 1978–1986 годах, показало связь безрецидивной выживаемости после лечения в режиме VACD от протяженности опухолевого поражения. Пятилетние показатели больных опухолями менее 8 см достигли 82%, при больших размерах составили 64%.

Для улучшения результатов лечения пациентов из группы высокого риска в схемах химиотерапии были добавлены ифосфамид и этопозид. Так, замена циклофосфамида в схеме VACD на ифосфамид (схема VAIA) в исследовании CESS–86 [101], выполненном в 1986–1991 годах, позволила увеличить общую выживаемость пациентов из группы высокого риска с 31% до 52% при том, что показатели в группе стандартного риска практически не изменилась [76]. Сравнение результатов исследований ET–1 и ET–2, изучавших режимы VACD и VAIA, продемонстрировало несомненное преимущество последнего за счет увеличения общей 5–летней выживаемости с 36% до 62%. При этом показатели больных с поражением конечностей достигли 73%, костей аксиального скелета – 55%, костей таза – 41% [52].

Итоги европейского межгруппового кооперированного исследования EICESS–92 свидетельствуют об эффективности циклофосфамида в высокой дозе 1200 мг/м<sup>2</sup> и ифосфамида в дозе 6000 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с локализованной формой СЮ из группы стандартного риска. Безрецидивная 3–летняя выживаемость больных составила 77% при отсутствии достоверных различий между схемами VACD и VAIA (71% и 79%, соответственно). Получены хорошие результаты в группе высокого риска при дополнении лечения этопозидом в режиме EVAIA. Частота локальных рецидивов снизилась на 15–17% [100]. Эффект данного цитостатика обусловлен ингибированием топоизомеразы – II и затруднением



восстановления опухолевой ДНК, поврежденной алкилирующими агентами [81]. Данные Meyer [89] также свидетельствуют о высокой эффективности сочетания ифосфамида с этопозидом. В работе, выполненной в 1987–1991 годах, частота полного и частичного клинических ответов достигла 96%. Достоверное преимущество комбинации ифосфамида и этопозида подтверждено и группами POG (Pediatric Oncology Group) и CCG (Children Oncology Group) [66]. В исследовании, проведенном в 1988–1993 годах и включавшем 398 больных локализованной СЮ, безрецидивная 5–летняя выживаемость после ПХТ по схеме VACD составила 54%, VACD + IE – 69%.

При этом существуют публикации, в которых нет преимуществ данной комбинации. Вероятно, это связано с режимом лечения. Например, в протоколах REN–1 и REN–2 [39; 40], по которым проводили терапию в институте ортопедии Rizzoli в 1988–1991 годах, схемы VACD и VACD + IE использовали в адьювантом режиме, безрецидивная 5–летняя выживаемость составила соответственно 51% и 49%. При этом в последующем исследовании REN–3 (1991–1997 годы; [40]) при назначении ифосфамида в неоадьювантном режиме аналогичный показатель достиг 71% и выросла частота лечебного патоморфоза высокой степени.

Все вышесказанное свидетельствует об эффективности лечения локализованных форм ОССЮ следующими цитостатиками: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубин, винкристин, назначенных одновременно в режимах VAI, VAIA, VACD, VIDE или в альтернирующем режиме VAC/IE.

Следующим этапом интенсификации химиотерапии стала зависимость противоопухолевого эффекта от дозы цитостатика, выявленная в ряде исследований [65; 80]. Так, в 1992–1996 годах в St. Jude Children Research Hospital сравнили влияние высоких и стандартных доз циклофосфана на локализованную СЮ [87], увеличив дозу ифосфамида в 1,4 раза, доксорубина – в 3 раза. Общая 3–летняя выживаемость в обеих группах составила 90%, безрецидивная – 78% при высокой частоте нежелательных проявлений. Закончить консолидирующую терапию смогли только 63% пациентов, у 8% появилась вторая опухоль, в

частности острый миелобластный лейкоз. Изменения дозы циклофосфида не повлияли на результаты лечения.

Группа Womer [113] в 2001–2006 годах оценила результаты лечения 568 больных, леченных в режиме VAC/IE с сокращением межкурсовых интервалов. Проведение ПХТ каждые 2 недели с введением филграстима в дозе 5 мг/кг/день увеличило бессобытийную выживаемость с 65% при стандартном интервале до 73%. В то же время интенсификация альтернирующих курсов лечения VAC/IE в исследовании POG–9354/CCG–7942 [65] не дала ожидаемого результата, однако спровоцировала появление вторых опухолей у 4% пациентов. Безрецидивная 5–летняя выживаемость в режиме 48–недельного курса стандартными дозами препаратов составила 71%, в режиме 30–недельного введения с интенсификацией доз – 78%. В Memorial Sloan–Kettering Cancer Centre в течение 10 лет изучали эффективность интенсифицированной химиотерапии в сокращенном режиме по протоколу P6 у 44 больных локализованной СЮ с объемом внекостного компонента, превышающим 100 см<sup>3</sup>. После 7 курсов в альтернирующем режиме с включением винкристина (2 мг/м<sup>2</sup>/курс), доксорубина (75 мг/м<sup>2</sup>/курс), циклофосфида (4200 мг/м<sup>2</sup>/курс), ифосфида (9000 мг/м<sup>2</sup>/курс), этопозиды (500 мг/м<sup>2</sup>/курс). 4–летняя безрецидивная выживаемость составила 81% [79].

Использование доксорубина, комбинации ифосфида с этопозидом [66] и интенсификация режимов лечения [52] оказали положительное влияние на результаты местного лечения опухоли и дали возможность увеличить количество органосохраняющих операций [42]. Так, группа Torunn [112] в 1988–1992 годах сумела улучшить результаты местного лечения у 75 больных локализованной СЮ костей таза благодаря режиму VACA/IE (30%) по сравнению со схемой VACA (11%).

В настоящее время результаты лечения неоперабельной локализованной СЮ остаются неудовлетворительными и требуют разработки новых схем ПХТ, так как 5–летняя безрецидивная выживаемость не превышает 30% при высокой частоте развития как местных рецидивов, так и метастазов [14].

### 1.6.2 Лечение метастатической саркомы Юинга

Как известно [51], у 20–25% больных СЮ отдаленные метастазы выявляются уже при первичной диагностике, а эффективность лечения, аналогичного локализованной форме опухоли, существенно ниже. Более 70% таких больных погибают в течение 5 лет после установления диагноза [111]. У многих прогрессирование заболевания констатируют во время или практически сразу после стандартной ХТ [79]. В исследованиях IESS–I и IESS–II [46] безрецидивная 5–летняя выживаемость пациентов с диссеминированной опухолью после ПХТ в режиме VACD не превысила 30%. В исследовании EW–92 [88] интенсификация режимов лечения не дала ожидаемого результата. Общая 3–летняя выживаемость составила только 35%.

Следует отметить, что влияние интенсификации режимов ПХТ на течение диссеминированной СЮ параллельно исследовали несколько авторов и получили практически один и тот же неудовлетворительный результат. Так, Strauss [108] использовал режим VIDE (винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1 день; доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup>; ифосфамид 3 г/м<sup>2</sup>; этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>, 1–3 день), Felgenhauer [62] – схему VACIME (винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> 1 день; доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> 1–4 день; циклофосфамид 360 мг/м<sup>2</sup>; ифосфамид 1,8 г/м<sup>2</sup>; этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, 1–5 день), Kolb [78] – протокол P6 (VAC/IE). Выявлено лишь улучшение выживаемости до 40–45% только в группе больных с изолированными метастазами в легких. В 1999 году Ladenstein [84] предложил у таких пациентов использовать на этапе консолидации высокодозную ПХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Поражение костей и костного мозга является прогностически значительно более неблагоприятным фактором, чем изолированное поражение легких. В исследовании POG 9457 (1998–2005 годы; [42]) общая 2–летняя выживаемость больных диссеминированной СЮ составила 46%, пациентов с изолированным поражением легких – 49%, с метастазами другой локализации – 44%; бессобытийная 2–летняя выживаемость – соответственно 24%, 31% и 20%.

В исследовании EUROEWING–99 (1999–2005 годы) больные на этапе индукции получили 6 курсов лечения по схеме VIDE (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, 1 день;

доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup>, 1–3 день; ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>, 1–3 день; этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>, 1–3 день) и после локального контроля 1 курс консолидирующей терапии по схеме VAI в зависимости от предполагаемого прогноза заболевания [58]. В группе стандартного риска проведено 7 курсов в режиме VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид) или VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид). Больные группы высокого риска после проспективной рандомизации получили либо 7 курсов по схеме VAI, либо ВХТ (бусульфан и мелфалан) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В группе ультравысокого риска, включавшей пациентов со множественными метастазами в кости / костный мозг, у которых не было ответа на предыдущее лечение, провели тандемную высокодозную ПХТ с включением мелфалана с этопозидом в первом цикле и мелфалана с бусульфаном во втором [58]. Предполагаемый прогноз был составлен, опираясь на прогностические факторы, отраженные в таблице 1.6.2.1. Баллы суммировались согласно встречаемости показателей. Группа стандартного риска включала пациентов с суммой баллов менее 3, высокого риска – от 3 до 5, ультравысокого риска – более 5.

**Таблица 1.6.2.1** – Оценка факторов прогноза саркомы Юинга [58; 60]

Фактор прогноза	Показатель	Балл
Возраст	≤14 лет	0
	>14 лет	1
Метастазы в кости	нет	0
	единичный	1
	2–5	1,5
	>5	1,5
Метастазы в костный мозг	нет	0
	есть	1
Объем первичной опухоли	<200 мл	0
	>200 мл	1,5
Метастазы в легкие	нет	0
	есть	1

Пилотные результаты работы опубликованы в 2003 году [108] по итогам лечения 30 пациентов, у 24 из которых частота полного и частичного эффектов лечения составила 88%. Отмечен хорошо выраженный лечебный патоморфоз с некрозом более 90% у 7 из 8 оперированных пациентов.

В 2010 году группа Ladenstein [85] опубликовала результаты лечения 281 больного диссеминированной СЮ в возрасте от 4 месяцев до 49 лет. Средний возраст пациентов составил 16 лет, средний срок наблюдения – 3,8 года, 3–летняя общая выживаемость – 34%, бессобытийная – 27%. Ожидаемая 3–летняя безрецидивная выживаемость от начала ВХТ в группе из 46 детей в возрасте до 14 лет составила 45%. Бессобытийная 3–летняя выживаемость больных из группы стандартного риска – 40%, высокого риска – 25%, ультравысокого риска – 8%.

Таким образом, несмотря на интенсифицированную ПХТ, результаты лечения больных диссеминированной СЮ остались неудовлетворительными. Пятилетняя безрецидивная выживаемость не превысила 30% [104], что потребовало разработки новых подходов, в частности, высокодозной ПХТ на этапе консолидации с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

### **1.6.3 Роль высокодозной ПХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении саркомы Юинга**

Как показали проведенные ранее исследования, 5–летняя общая выживаемость пациентов с локализованной СЮ костей таза колеблется в пределах 40%, а при диссеминированной форме не превышает 30% [14; 104]. Первые попытки высокодозной ПХТ на этапе консолидации для улучшения эффективности лечения предприняты в 1990–х годах. В протоколе группы CCG в качестве альтернативы цикловой консолидирующей ПХТ использовали в режиме кондиционирования комбинацию тотального облучения тела с циклофосфаном перед аутологичной трансплантацией костного мозга или периферических гемопоэтических стволовых клеток [104].

По данным литературы [62], высокодозная ХТ позволила увеличить медиану периода без прогрессирования СЮ до 50–60 месяцев. Kushner и Meyers [83] четко обозначили показания к такому лечению. Это неоперабельные СЮ костей черепа, позвонков и костей таза, наличие диссеминированной опухоли, низкая степень лечебного патоморфоза после индукционной ПХТ и невозможность радикального хирургического вмешательства.

Теоретическая база высокодозной ХТ саркомы Юинга создана Goldie и Goldman, разработавшими математическую модель лечения в 1979 году [78]. В опытах *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека обнаружили зависимость «доза–эффект»: двукратное увеличение дозы циклофосфана вызвало десятикратный рост противоопухолевого эффекта, а снижение дозы на 20% уменьшило эффект на 40%.

Уже при первых использованиях высокодозной ХТ на этапе консолидации 5–летняя безрецидивная выживаемость больных с неблагоприятным прогнозом увеличилась с 0% до 15–20% [58], однако лечению сопутствовали высокая летальность и выраженные гематологические нежелательные проявления, в частности, длительная и часто необратимая аплазия костного мозга. Трансплантация костного мозга способствовала восстановлению популяции стволовых и полипотентных клеток и давала возможность дальнейшей интенсификации лечения. Методы трансплантации совершенствовались одновременно с поиском приемлемых режимов высокодозной ПХТ. Клетки–предшественники гемопоэза (КПГ) получают при пункции костей таза. Эксфузия костного мозга считается относительно безопасной процедурой, однако необходимо упомянуть и о таких трудностях как необходимость общего наркоза; невозможность получения достаточного количества КПГ у пациентов с метастатическим или лучевым поражением костей таза; замедление восстановления гемопоэза после трансплантации.

Периферическая кровь также может служить источником КПГ. А. Максимов [60] еще в 1909 году описал фракции лимфоцитов периферической крови, содержащие клетки, способные к самообновлению, дифференцировке и делению. Практически в это же время экспериментальным путем доказано, что клетки–предшественники, полученные из периферической крови, способны восстанавливать гемопоэз у животных, получивших смертельные дозы облучения [115].

Термин «стволовые клетки периферической крови» (ПСК) фигурирует в литературе с 1962 года [64]. J. Kanold с соавт. [77] считают, что их применение

являются альтернативой трансплантации костного мозга у детей. Ранее существовавшие в педиатрической практике проблемы виде малого объема циркулирующей крови, высокого риска гиповолемических осложнений и необходимости заполнения экстракорпорального контура донорскими эритроцитами в настоящее время успешно преодолены и сбор ПСК стал рутинной процедурой, особенности которой описаны в работе И.С. Долгополова с соавт. [10]. Выделено несколько преимуществ использования ПСК перед клетками–предшественниками гемопоэза, выделенными из костного мозга:

- нет необходимости в общей анестезии и операционном блоке;
- забор ПСК можно проводить у пациентов, имеющих противопоказания к эксфузии костного мозга, например, после лучевой терапии костей таза;
- забор ПСК можно проводить многократно и получить практически неограниченное количество гемопоэтических стволовых клеток;
- восстановление гемопоэза сокращается на 7–9 дней;
- более низкая частота инфекционных осложнений увеличивает безопасность проведения ВХТ;
- применение ПСК уменьшает контаминацию опухолевыми клетками [10].

На начальных этапах из периферической крови выделяли лишь малое количество клеток–предшественников, что существенно ограничивало их широкое применение. Исследования, проведенные в 1980–е годы, показали, что однократное введение высокой дозы некоторых цитостатиков увеличивает уровень КПП в периферической крови. Так, в работе А. Масчана с соавт. применение ленограстима в адекватной дозе повышает содержание гранулоцитарных колониеобразующих единиц в периферической крови более чем в 10 раз, что позволяет собрать достаточно материала для трансплантации [22]. Кроме цитостатиков увеличению КПП в периферической крови способствуют и гемопоэтические факторы роста: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г–КСФ), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ–КСФ), интерлейкин–3, фактор стволовых клеток [22].

Появление КСФ привело к усовершенствованию методики сепарации ПСК. Мобилизация ПСК только посредством КСФ или совместно с системной ХТ дает возможность в 370 раз увеличить количество CD-34+ и статистически значимо улучшить качество материала [10]. Комбинация ХТ + Г-КСФ считается более эффективной по сравнению с отдельным назначением ХТ и/или КСФ, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований [22; 41].

Большинство схем ВХТ включают ингибиторы топоизомеразы I/II, алкилирующие цитостатики (тиофосфамид, бусульфан и мелфалан) и их комбинации, подобранные в опытах *in vitro* в зависимости от соотношения «доза–эффект» [37]. Некоторые протоколы ВХТ использовали препараты платины в комбинации с этопозидом и мелфаланом [44].

Schuck A. и Paulussen M. и другие представили результаты ВХТ у 17 больных, получивших лечение по протоколам CESS81 и CESS86 в рамках исследования ECESS, проведенного в 1986–1994 годах [106]. ВХТ включала мелфалан, этопозид и у некоторых пациентов – карбоплатин. Все получили тотальное облучение тела (TOT) в дозе 12 Гр. Безрецидивная 5–летняя выживаемость больных с метастатическим поражением костного мозга и/или костей скелета составила 23–24%. В следующей публикации Rare H. с соавторами обобщил результаты двух исследований эффективности ВХТ у пациентов с метастатическими и рецидивными ОССЮ [98, 99]. В первом из них на этапе консолидации проводили ВХТ мелфаланом, этопозидом и TOT в дозе 12 Гр (режим Hyper ME), во втором – двойная последовательная ВХТ мелфаланом и этопозидом в сочетании с облучением легких в дозе 18 Гр с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток (режим Tandem ME). Бессобытийная 3–летняя выживаемость больных с метастатическими и рецидивными ОССЮ составила соответственно 22% и 24% [96]. Режим Hyper Me отличался большей токсичностью и более высоким уровнем смертности (23% против 4%).

В 1990–1998 годах в США проведено исследование в рамках протокола групп ROG, COG, CCG. Больные СЮ крайне высокого риска с метастазами в кости и/или комбинированными метастазами получили ВХТ с последующей аутологичной



трансплантацией периферических стволовых клеток (ТПСК). Индукционную ПХТ проводили по протоколу Р6. ВХТ включала различные комбинации мелфалана, этопозид, тиофосамаид, карбоплатина и сочеталась с ТОТ в дозе 8–12 Гр. Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила всего 5–20%. Неудовлетворительные результаты, возможно, связаны с прогрессированием заболевания у некоторых пациентов во время ВХТ [56].

В 2006 году Киселев Л. П. и соавт. [18] представили обнадеживающие результаты лечения 21 больного СЮ высокого риска. Новый протокол лечения включал 5 курсов индукционной ПХТ комбинациями винкристин–циклофосфамид–адриамицин и этопозид–ифосфамид, лучевую терапию на первичный очаг, радикальное хирургическое лечение и на этапе консолидации – ВХТ с аутотрансплантацией ПСК. Трехлетняя общая выживаемость пациентов составила 45%.

Ferrari S., Vacci G. с соавторами [39] оценил эффективность ВХТ, проведенной после частичного ответа на индукционную ПХТ. В исследование, выполненное в 1972–1999 годах, включено 300 больных ОССЮ. После 4 курсов индукционной ПХТ по схеме VACA–IE 242 пациента получили хирургическое лечение и 80 из них – дополнительную лучевую терапию. Остальным 58 пациентам проведена только ЛТ. У 49% больных достигнут хороший эффект, и им дополнительно проведено 9 курсов ПХТ по аналогичной схеме. При низкой степени лечебного патоморфоза проводили 4 курса консолидирующей терапии и ВХТ (бусульфан, мелфалан) на завершающем этапе. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила соответственно 75% и 72%, а у больных с низкой степенью лечебного патоморфоза, не получивших ВХТ на этапе консолидации, – только 33%.

В двух исследованиях Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMTR) оценена эффективность ВХТ в зависимости от её состава. Первое исследование выполнено в 1982–1992 годах. В него вошло 63 пациента, получивших ВХТ в различных режимах с последующей аутоТПСК. Безрецидивная 5–летняя выживаемость 22 больных с метастазами в кости и костный мозг,

получавших комбинацию мелфалан + бусульфан без ТОТ, составили 21% [85]. Во втором исследовании, проведенном в 1978–1997 годах, оценены результаты лечения 111 больных ОССЮ с метастазами в кости скелета и костный мозг [107] и показано преимущество режима, включавшего бусульфан. Общая 5–летняя выживаемость 18 детей, получавших этот препарат, составила 44%, а 93 детей, которым бусульфан не вводили, – всего 23%. Следует отметить, что введение бусульфана улучшило результаты лечения только больных с метастазами в легкие (66% против 39%) и больных локализованной СЮ высокого риска (75% против 38%) [107].

Таким образом, ретроспективные исследования выявили преимущества режимов ВХТ алкилирующими агентами бусульфаном и мелфаланом и показали, что ТОТ не оказывает какого–либо положительного эффекта, однако увеличивает токсичность терапии [9].

В 2006 году опубликованы предварительные результаты многоцентрового исследования EUROEWING99, касающиеся эффективности ВХТ на этапе консолидации с последующей аутоТПСК у 192 больных СЮ высокого риска. Лечение по протоколу удалось завершить только у 141 пациента. У 84 человек ВХТ проведена бусульфаном в комбинации с мелфаланом. Общая 2–летняя выживаемость пациентов составила 30% [27]. Окончательные результаты исследования, включавшего 328 больных СЮ крайне высокого риска впервые представлены в 2008 году на конференции EBMT [27]. В полном объеме индукционный курс ПХТ получили 88% пациентов. Полную программу лечения, включая ВХТ бусульфаном + мелфаланом, завершили 46 пациентов в возрасте до 14 лет, их 3–летняя бессобытийная выживаемость составила 46%, в группе старше 14 лет – лишь 23%. По результатам исследования выделены следующие факторы благоприятного прогноза СЮ:

- возраст до 14 лет ( $p=0,0069$ );
- изолированное метастатическое поражение костного мозга ( $p=0,0057$ );
- солитарное поражение скелета ( $p=0,0043$ );
- объем первичной опухоли менее  $200 \text{ см}^3$  ( $p=0,0004$ ).

В 2010 году опубликованы результаты данного исследования, касающиеся 281 больного диссеминированной СЮ, средний период наблюдения за которыми составил 3,8 года. Общая 3-летняя выживаемость всех пациентов составила 34%, ожидаемая 3-летняя безрецидивная выживаемость от начала ВХТ у 46 детей младше 14 лет – 45%. Бессобытийная 3-летняя выживаемость всех пациентов составила 27%, вошедших в группу стандартного риска – 40%, в группу высокого риска – 25% и ультравысокого риска – только 8%. [23].

По мнению И.С. Долгополова, следует обратить внимание на тот факт, что все проведенные исследования эффективности ВХТ у больных СЮ относятся к категории нерандомизированных, включают неоднородные группы пациентов, а крайне высокая токсичность позволяет использовать ВХТ только в условиях специализированных клиник [9].

Последняя публикация 2018 г., посвященная результатам протокола EURO–EWING–99, позволяет сделать следующие выводы [114]:

- для пациентов с изолированными легочными метастазами (группа R2pulm) не выявлено достоверной разницы по 3-летней бессобытийной выживаемости в группе больных, получивших ВХТ бусульфан – мелфалан, по сравнению с группой, получившей консолидирующую полихимиотерапию и тотальное облучение легких (55,7% против 50,3%,  $p=0,21$ );

- 3 – летняя бессобытийная выживаемость больных с локализованной ОССЮ с плохим ответом на индукционную ХТ ( $> 10\%$  живых опухолевых клеток по данным биопсии) или с объемом первичной опухоли  $>200 \text{ см}^3$  (группа R2loc) была достоверно выше в группе, получившей ВХТ бусульфан – мелфалан (66,9% против 53,1%,  $p=0,019$ ). Общая 3-летняя выживаемость в группах так же достоверно отличалась и составила 78,0% против 72,2%,  $p=0,028$  соответственно.

Суммируя современные данные, следует сказать, что ВХТ в качестве консолидации позволяет повысить выживаемость у пациентов с плохим ответом на терапию, если эта группа больных изначально получала терапию достаточно низкой дозой и/или временной интенсивности. В этом случае высокие дозы

химиопрепаратов в режиме консолидации позволяют преодолеть сформировавшуюся химиорезистентность и снизить риск и частоту рецидивов.

О сохранении опухолевых клеток в аутотрансплантате после избирательной селекции стволовых CD34+ клеток первыми сообщили Leung (1998) и Meyers (2001) [84]. Эти находки и экспериментальное открытие феномена «трансплантат – против – опухоли» способствовали внедрению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в практику лечения больных СЮ крайне высокого риска. Расчет при аллогенной трансплантации строился на иммунологических эффектах, опосредованных как через HLA комплексы пары донор–реципиент, так и на несовместимость KIR–рецепторов НК клеток донора с комплексами на поверхности опухоли больного [27]. Аллогенная трансплантация всегда связана с тяжёлой токсичностью в виде частых острых и хронических «реакций трансплантат против хозяина» (РТПХ), которые, в свою очередь, провоцируют осложнения, например инфекционные, угрожающие жизни пациентов, Контроль острой РТПХ проводят с помощью методов клеточной деплеции [27]. Для снижения частоты и тяжести РТПХ применяют индукции смешанного химеризма и немиелоаблативные режимы ВХТ, как база для последующей иммунотерапии [23]. Планируемая в посттрансплантационном периоде инфузия иммунокомпетентных клеток донора позволяла сдвинуть донорский химеризм и максимально реализовать возможности иммунотерапии ОССЮ [12]. Однако, ретроспективный анализ аллогенных трансплантаций при ОССЮ с использованием как миелоаблативных, так и немиелоаблативных режимов, проведенный к настоящему моменту, позволяет сделать вывод об отсутствии ожидаемого иммунологического эффекта и неэффективности данного подхода [111].

#### **1.6.4 Локальное лечение саркомы Юинга**

Важным этапом лечения СЮ является локальное воздействие, включающее облучение и/или оперативное вмешательство. Частота местных рецидивов варьирует от 10% при хирургическом контроле первичной опухоли до 26% при

неоперабельных формах [32] и зависит от объема опухоли, ее операбельности, вида и интенсивности воздействия.

Для СЮ характерна высокая радиочувствительность [32]. Как правило, лучевая терапия является неотъемлемым компонентом комбинированного лечения неоперабельных образований или нерадикально удаленных опухолей, снижая риск развития рецидива [6]. Эффективность лучевого воздействия напрямую зависит от точности определения зоны опухолевого поражения кости и мягких тканей. Основным методом оценки поля облучения – это МРТ. В 1983–1988 годах исследователи POG (Педиатрическая онкологическая группа) изучили зависимость развития локального рецидива от объема лучевого воздействия у 40 больных КСЮ, рандомизированных на две группы. В 1–ой группе проводили лучевую терапию опухоли в границах, определенных до начала ПХТ, добавляя по 2 см. СОД составила 55,8 Гр. Пациенты 2–ой группы получили облучение всей пораженной кости (СОД 39,6 Гр) и дополнительное местное лучевое воздействие на зону опухоли в дозе 16,2 Гр. По результатам исследования показатели безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группах не имели статистически значимых различий [54]. В настоящее время принято проводить лучевую терапию только на зону опухолевого поражения, которая определена по время первичной диагностики, добавляя не менее 2 см по окружности здоровой ткани.

В литературе встречаются сообщения об улучшении локального контроля опухоли после гиперфракционного облучения [1]. Данный режим применяют у пациентов с неоперабельными опухолями, например при поражении костей таза, а также после нерадикальных операций. На пораженную область подводят разовую дозу в 2,4 Гр до СОД в 45–50 Гр. При наличии опухолевых клеток в крае резекции СОД увеличивают до 50,4 Гр, при видимой остаточной опухоли – до 55,8 Гр [1].

Проведение лучевой терапии у детей имеет свои особенности, игнорирование которых снижает эффективность воздействия и вызывает тяжелые лучевые повреждения. Это, прежде всего, продолжающийся рост тканей и наличие ростковых зон в костях, а также различия радиочувствительности здоровых тканей и опухоли и быстрый рост новообразования [1; 6].

Сложной задачей остается и лечение метастатических ОССЮ. В настоящее время предпринимаются попытки проводить лучевую терапию всех видимых метастазов [1]. В госпитале Memorial Sloan–Kettering проводят крупнопольное облучение легочных метастазов до СОД 12–20 Гр [57]. В. Н. Хмелевская [34] сообщила об улучшении результатов лечения легочных метастазов при использовании нетрадиционных методик: крупных фракций с дневным дроблением дозы на втором этапе облучения. Общая бессобытийная 3–летняя выживаемость больных составила 29,3%. Описанная автором методика превентивного облучения легких отличается удовлетворительной переносимостью и значительно улучшает результаты лечения (продолжительность жизни 85,5% больных до 5 лет), поэтому она рекомендована для терапии СЮ.

При проведении специального лечения пациентам с ОССЮ необходим тщательный подход в планировании ЛТ. В исследовании CESS81 частота локальных рецидивов у больных, которым в качестве локального контроля применялась только ЛТ, составила 50%. После внедрения централизованного управления планом лечения в исследовании CESS86 частота локальных рецидивов снизилась до 13% [24; 101]. При проведении ЛТ важно четкое выполнение методики, от этого зависит результат лечения. Так, у пациентов, которым в качестве локального контроля применялась только лучевая терапия с отклонениями в дозе и/или объеме (исследование POG8346) отмечено, что частота местных рецидивов соответствовала 84%, при небольших отклонениях проведения ЛТ – 52%, а отсутствие отклонений привело лишь к 20% локальных рецидивов ( $p=0,005$ ) [55].

Анализ на основе баз данных с 2004 по 2016 годы выявил значение хирургического этапа для пациентов с локализованными ОССЮ костей таза. Из 267 пациентов, доступных анализу, было прооперировано 80 больных (30%). Общая 5 – летняя выживаемость составила 66,7% в группе оперированных пациентов против 42,5% у пациентов, не получивших оперативного пособия ( $p<0,001$ ). При этом общая выживаемость оставалась высокой ( $n=33$  пациента, ОВ 5–летняя 69,9%) у прооперированных пациентов, которые в дальнейшем не

получили лучевой терапии в связи с радикальностью операции [48]. К сожалению, применение данной опции при лечении пациентов ограничивает то, что доля больных с локализованными ОССЮ костей таза, которые могут быть радикально прооперированы, невелика, часть пациентов имеют отдаленные метастазы, которые и определяют прогноз, а сами операции на костях таза требуют наличия хирургической команды высочайшей квалификации.

### 1.6.5 Перспективы лечения саркомы Юинга

В настоящее время результаты лечения ОССЮ остаются неудовлетворительными. Для их улучшения начаты исследования в новом направлении, основанном на биологических особенностях опухолевых клеток. Как известно, что маркеры опухоли отражают её основные свойства, включая пролиферативную способность, неоангиогенез, склонность к инвазии, метастазированию и апоптозу, а также зависимость от экзогенных и эндогенных регуляторов [5]. Оценивая перспективы лечения ОССЮ, связанные с их молекулярно–биологическими особенностями, следует остановиться на работе Gaspar [63], анализирующей современные исследования лекарственных препаратов и потенциальные точки их приложения, представленные в таблице 1.6.5.1.

Таким образом, в настоящее время ведется интенсивная работа по изучению вышеперечисленных таргетных препаратов и их влияние в различных режимах и дозах на лечение при современном подходе у больных саркомой Юинга.

Аналогичную проблему затронули Julli и Rajkumar [75]. Авторы описали потенциальные точки воздействия для таргетных препаратов, перспективных для лечения ОССЮ. Это онкопротеин EWS–FLI 1, IGFR (Insulin–like Growth Factor 1 Receptor), CD–99 (трансмембранный гликопротеин), p–53 белок, M–TOR рецепторы (Mammalian Target of Rapamycin), BCL–2.

EWS–FLI 1 – химерный онкопротеин, который является промоутером экспрессии различных генов, участвующих в неопластической трансформации. Ингибиторами функции EWS–FLI 1 являются такие таргетные препараты как Митрамицин, YK–4–279 (Trabectedine, Yondelis).

Таблица 1.6.5.1 – Таргетные препараты

Группа препарата	Класс препарата	Точка приложения	Препарат
EWS–FLI1 ингибиторы	EWS–FLI1 ингибиторы	EWS–FLI1	Митрамицин ET–743 (Трабектидин, Йонделис) УК–4–279
Ингибиторы клеточного роста	IGFR ингибитор	IGFR	R1507, SHC717454, CP–751871, Фигитумумаб
	mTOR ингибиторы	mTOR	Эверолимус, Темсироллимус, Ридафороллимус
	Комбинации	EWS–FLI1+ mTOR	Рапамицин +Иринотекан Циксутумумаб+Темсироллимус Ридафороллимус+Далотузумаб
	Мульти–таргетные ингибиторы	PDFGR, c–KIT, BCR–ABL	Иматиниб (Гливек) + Ифосфамид
		SRC, BCR–ABL	Дасатиниб
Ингибиторы клеточного цикла	AURORA A	AURORA A ингибитор	
	MDM 2	MDM 2 ингибитор, Нутлин 3	
Ингибиторы ангиогенеза		VEGF, Raf, c–KIT, PDGFR	Сорафениб (Нексавар)
		FLT3, c–KIT, PDGFR, VEGF	Сунитиниб (Сутент)
		c–KIT, PDGFR $\alpha/\beta$ , VEGFR1–3	Пазопаниб
		VEGFR	Бевацизумаб (Авастин)
Воздействие на костные метастазы		RANC/RANCL	Зомета (Золендроновая кислота)
			Деносумаб
Противо–опухолевый иммунный ответ	COX2 ингибитор		Целекоксиб

IGFR (Insulin–like Growth Factor 1 Receptor) – инсулиноподобный фактор роста (трансмембранный рецептор с тирозин-киназной активностью) играет ключевую роль в эмбриогенезе и развитии опухоли. Чрезмерная экспрессия IGFR1 определяется во многих опухолевых моделях и влияет на рост клеток и генез опухоли. Рецепторы инсулин–подобного фактора роста чрезвычайно актуальны как мишени. В настоящее время проводятся исследования более 25 препаратов



различных фармацевтических фирм (Cixutumumab, Figitumumab). Моноклональные антитела к IGFR1 обладают менее токсичными свойствами и имеют высокий потенциал в современных цитотоксических режимах ХТ ОССЮ [38].

EWS–FLI 1 – химерный онкопротеин, который является промоутером экспрессии различных генов, участвующих в неопластической трансформации. Ингибиторами функции EWS–FLI 1 являются такие таргетные препараты как Митрамицин, YK–4–279 (Trabectedine, Yondelis).

IGFR (Insulin–like Growth Factor 1 Receptor) – инсулиноподобный фактор роста (трансмембранный рецептор с тирозин-киназной активностью) играет ключевую роль в эмбриогенезе и развитии опухоли. Чрезмерная экспрессия IGFR1 определяется во многих опухолевых моделях и влияет на рост клеток и генез опухоли. Рецепторы инсулин–подобного фактора роста чрезвычайно актуальны как мишени. В настоящее время проводятся исследования более 25 препаратов различных фармацевтических фирм (Cixutumumab, Figitumumab). Моноклональные антитела к IGFR1 обладают менее токсичными свойствами и имеют высокий потенциал в современных цитотоксических режимах ХТ ОССЮ [38].

В исследовании, проведенном в 2006–2008 годах Olmos и соавт. [95], 15 больных рефрактерной СЮ получили лечение препаратом Figitumumab в дозе 20 мг/кг. У 8 пациентов через 3 мес. отмечена стабилизация опухоли, у 6 – отсутствие прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев. Полный ответ выявлен у 1 пациента в течение 21 месяца, ЧЭ у одного больного 11 месяцев, стабилизация болезни от 4 до 16 месяцев у 6 пациентов. Как отмечают авторы, пациенты хорошо перенесли лечение, препарат может быть рекомендован для использования в педиатрии и обладает хорошей противоопухолевой активностью при рефрактерных ОССЮ.

Перспективное сочетание антител к IGFR рецепторам (Cixutumumab) с m–TOR ингибиторами (Temsirolimus) у больных рефрактерными ОССЮ описано Naing и соавт. [90]. В исследование включено 17 больных, у одного отмечен

полный эффект, у 5 – стабилизация в течение 5–27 месяцев. Аналогичный хороший клинический эффект комбинации Cixutumumab и Temsirolimus отметил и Subbiah [109], описавший два клинических наблюдения полной регрессии опухоли.

Комплекс mTOR (mammalian target of rapamycin); FK506 binding protein 12–rapamycin associated protein 1 (FRAP1)) – протеинкиназа серин-треониновой специфичности, которая в клетке существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов mTORC1 и mTORC2. В составе этих комплексов mTOR регулирует клеточный рост и выживание. mTORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина (это объясняет название белка «мишень рапамицина у млекопитающих»).

Среди ангиогенных цитокинов особое место занимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который продуцируется клетками опухоли, способствуя неоваскуляризации новообразования, что, в свою очередь, возможно, приводит к ранней генерализации процесса. VEGF подробно описан в работе И.В. Булычевой [4]. Ингибиторы фактор роста эндотелия сосудов уменьшают активное кровоснабжение опухоли, вызывая гипоксию и ацидоз.

### **1.7 Заключение**

В заключение следует отметить, что проблема лечения больных саркомой Юинга таза была и остается важной медицинской и социальной проблемой со множеством нерешенных до конца задач, независимо от полученных в настоящее время результатов, еще остается не мало белых пятен в комбинированном лечении данной группы пациентов и требует дальнейшего продолжения всестороннего изучения. Использование специальных мишеней для современных таргетных препаратов дают нам дополнительные возможности исследовательской работы для достижения лучших результатов общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования. Хирургический аспект лечения больных детей саркомой Юинга таза остается слишком спорным в связи с разным подходом ученых и исследователей к этой проблеме с социальной, этической и медицинской точек зрения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА [121, 123]

#### 2.1 Общая характеристика пациентов

В наше исследование за период с 1997 по 2015 год были включены 72 пациента с диссеминированными и локализованными опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) костей таза в возрасте от 2 до 17 полных лет, получивших лечение по протоколу ММСЮ-99. Среднее время наблюдения за больными составило  $49 \pm 42,3^1$  месяцев (от 3,5 до 181,2 месяцев, медиана 33,3 месяца). В исследование включено 37 (51,4%) мальчиков и 35 (48,6%) девочек. Возраст пациентов варьировал от 2 до 17 лет (средний возраст  $12,2 \pm 3,4$  лет, медиана 13 лет). Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 2.1.1.

**Таблица 2.1.1** – Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	37	51,4	35	48,6	72	100
До 6 лет	2	5,4	2	5,7	4	5,5
От 7 до 12 лет	18	48,6	13	37,1	31	43,1
От 13 до 18 лет	17	46,0	20	57,2	37	51,4
<b>Средний возраст</b>	<b><math>12,2 \pm 3,1</math></b>		<b><math>12,1 \pm 3,7</math></b>		<b><math>12,2 \pm 3,4</math></b>	

Из данных, представленных в таблице 2.1.1, видно, что средний возраст составил –  $12,2 (\pm 3,4)$  лет для всех пациентов в нашем исследовании и достоверно не отличался между мальчиками и девочками. Минимальный был 2 года, максимальный – 17 полных лет.

Все пациенты начали лечение по однотипной схеме индукционной химиотерапии, включающую 5 чередующихся курсов гипер-ВАС и ифосфамид – этопозид. На рисунке 2.1.1 представлена общая схема протокола ММСЮ-99 с указанием числа включенных пациентов.

<sup>1</sup> Здесь и далее  $M \pm St.Dev.$



**Рисунок 2.1.1** – Блок-схема лечения для пациентов с ОССЮ высокого риска протокола ММСЮ – 99

После 2 курса ХТ пациенты с метастазами в легкие получали крупнопольную лучевую терапию в СОД 10,8 – 12 Гр. У всех пациентов после 2 – 4 курсов проводился сбор стволовых клеток периферической крови. В случаях, если переход к этапу консолидации задерживался по объективным и субъективным причинам, пациентам проводился 6-ой курс ХТ. На этапе консолидации пациенты с полным или частичным ответом (n=61), завершившие этап индукции, получали ЛТ на область первичной опухоли в дозе 52 – 56 Гр и были разделены на 2 группы:

1. В группу «ВХТ» включили 27 пациентов, получивших лечение по протоколу ММСЮ-99 с применением на этапе консолидации высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

2. В группу «ПХТ» включили 34 пациента, которым проводили аналогичную индукционную полихимиотерапию по протоколу ММСЮ-99 лечения

саркомы Юинга высокого риска со снижением курсовых доз препаратов на 30% от индукции. Снижение доз было предусмотрено для уменьшения острой и кумулятивной токсичности терапии.

## **2.2 Обследования**

В хирургическом отделении №3 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России всем больным с ОССЮ было проведено комплексное обследование, включавшее:

### **2.2.1 Сбор анамнестических данных**

- Паспортная часть (дата и время поступления больного; фамилия, имя, отчество ребенка, возраст, дата рождения).
- Диагноз направившего учреждения, включая код МКБ – 10.
- Жалобы, по поводу которых ребенок и родители в данный момент обратились за медицинской помощью, при поступлении в стационар и в период наблюдения (со слов пациента и родителей).
- Анамнез заболевания (Anamnesis morbi); при каких обстоятельствах развивалось заболевание и как протекало с первого дня и момента обследования.
- Общие проявления заболевания (температура, вялость, беспокойство, сон, аппетит, жажда, озноб). Проявления заболевания со стороны всех органов и систем.

### **2.2.2 Осмотр пациента, морфологическое подтверждение диагноза**

Общий осмотр включал оценку состояния больного. Определяли положение ребенка, телосложение, температуру тела, наличие лихорадки (постоянная лихорадка, послабляющая лихорадка, перемежающаяся лихорадка, истощающая лихорадка, возвратная лихорадка, волнообразная лихорадка). Оценивали состояние лимфатических узлов. Проводили осмотр мышц, костей. Важным являлось определение болезненности костей при их поколачивании, а также наличие патологических переломов костей. Проводили осмотр прилегающих суставов. Данные, полученные при общем осмотре, имели важнейшее диагностическое

значение, позволяя, с одной стороны, выявить характерные (хотя нередко и неспецифические) признаки болезни, а с другой – дать предварительную оценку тяжести патологического процесса и степени функциональных расстройств.

Сбор анамнеза и осмотр пациента проводили как врачом поликлиники, так и врачом стационара.

Мы проанализировали различные параметры (жалобы, лихорадка, наличие боли при выявлении опухоли, локализация боли, ее характер и т. д.) в сравнении между данными тремя группами.

Жалобы, предъявляемые пациентами при ОССЮ костей таза, представлены в таблице 2.2.1.1.

**Таблица 2.2.1.1** – Жалобы, предъявляемы пациентами при ОССЮ костей таза, n=72

Жалобы	Число пациентов	%
Боль	69	95,8
Неврологические нарушения	10	13,8
Появление образования	8	13,1
Хромота	42	58,3
Повышение температуры	26	36,1
Ограничение движения в коленном суставе	2	2,7
Кашель	1	1,4
Увеличение лимфоузлов паховой области	1	1,4

Практически все пациенты предъявляли жалобы, характерные для костных опухолей: на болевой синдром разной степени выраженности, в 69 (95,8%) случаях, у 3 (5%) больных болей не было отмечено. В 42 (58,3%) случае предъявлялись жалобы на хромоту, в 10 (13,8%) случаев наблюдались неврологические нарушения, у 26 (36,1%) больного имелось повышение температуры тела в той или иной степени.

У 18 (25%) пациентов ведущей была только одна жалоба при поступлении: либо боль, либо припухлость, либо неврологическая симптоматика, либо увеличенные паховые лимфоузлы. В остальных случаях имелся целый комплекс жалоб.

Боль, как правило, в 63 (87,5%) из 72 случаев носила ноющий характер, лишь у 6 (8,3%) пациентов отмечались жалобы на резкую боль в области таза, у 3 из 72 больных болевого синдрома не отмечалось, что составило 4,2%. Болевой синдром у 46 (63,9%) из 72 пациентов имел периодический характер, у 11 (15,3%) постоянный. У 15 (20,8%) детей жалоб на боль не было выявлено. Жалобы на боль в ночное время суток предъявляли 18 (25%) больных.

В нашей работе мы проанализировали проявление боли в зависимости от локализации, данные сведения представлены в таблице 2.2.1.2.

**Таблица 2.2.1.2 – Локализация боли и зоны иррадиации, n=72**

Локализация боли	Число пациентов	%
Отсутствие жалоб на боль	15	20,8
Область поражения	21	29,2
Область поражения+иррадиация в конечность	6	8,3
Область поражения + поясничная область	1	1,4
Область поражения + боль в животе	1	1,4
Иррадиация в конечность	12	16,7
Область тазобедренного сустава + иррадиация	4	5,6
Поясничная область + иррадиация в конечность	2	2,8
Боль в животе + иррадиация в конечность	1	1,4
Боль в тазобедренном суставе на стороне поражения	2	2,8
Боль в поясничной области	4	5,6
Боль в пояснице, тазу и тазобедренном суставе	3	4,2
<b>Всего</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Как представлено в таблице 2.2.1.2, самая частая локализация боли была отмечена в области поражения саркомой Юинга и составила 29,2%, также значительно часто в 16,7% случаев дети и подростки жаловались на иррадиацию боли в нижележащую конечность. Эпизодические были жалобы на боль в области живота, поясничной области, в тазобедренном суставе и комбинации вышеперечисленных локализаций.

У 26 из 72 пациентов имелись жалобы на повышение температуры тела: в 14 случаях (54%) она носила субфебрильный, в 12 случаях (46%) – фебрильный характер.

Неврологические нарушения были у выявлены у 10 пациентов и носили, как правило, комбинированный характер (Таблица 2.2.1.3). Так, в 12/72 (16,6%) случаев было выявлено нарушение тазовых органов, а именно, в 7 случаях – нарушение мочеиспускания и в 5 случаях нарушения акта дефекации. Нижний парез был выявлен в 4 случаях, что составило 5,5%. Неврологическая симптоматика была характерна для больших опухолей таза объемом > 200 см<sup>3</sup>.

**Таблица 2.2.1.3** – Неврологические нарушения у пациентов с ОССЮ тазовой локализации на момент обращения к врачу, n=72

Неврологическая симптоматика	Число пациентов	%
Нарушение мочеиспускания	7	9,7
Нарушение акта дефекации	5	7
Нижний парез	4	5,5
Радикулопатия	2	2,8
Отсутствие неврологических нарушений	62	86,1
<b>Всего</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Обязательным в постановке диагноза являлось морфологическое исследование биоптата опухоли: цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно – генетическое исследование.

Диагноз ОССЮ костей таза в 51 случаях (70,8%) был выставлен после проведения биопсии в условиях НИИ ДОГ или после пересмотра препаратов, полученных по месту жительства (n=27). В 21 случае (29,2%) диагноз был правильно установлен по месту жительства. Следует отметить, что все препараты, полученные вне НИИ ДОГ, подвергались пересмотру. Всего по месту жительства были предприняты попытки получить гистологический материал в 29 случаях. Распределение больных в зависимости от способа получения морфологического материала по месту жительства представлено в таблице 2.2.1.4.

По месту жительства, как правило, выполнялись чаще открытые биопсии опухоли 14/29 (48,3%) случаев, трепанбиопсия новообразования таза была выполнена в 11/29 (37,9%) случаев. Также в нашей практике был один пациент, поступивший после удаления опухоли на первом этапе лечения по месту жительства. Правильный диагноз по месту проведения биопсии не был выставлен



в 8 случаях, несмотря на получение адекватного материала. При первичном обращении к врачу диагноз «опухоль» без дальнейшего уточнения был установлен у 25 пациентов из 72, что составило 34,7%. У 1 из 72 больного выставлен диагноз тератобластома, у 2 (3%) – доброкачественная опухоль (невринома, фиброма), туберкулез кости был установлен также у двух пациентов. Остальные диагнозы неопухолевого поражения установлены в 42 (58,3%) случаях.

**Таблица 2.2.1.4** – Распределение больных с ОССЮ костей таза в зависимости от вида биопсии по месту жительства, n=29

Вид биопсии	Количество манипуляций	%
Пункционная биопсия	3	10,4
Трепанбиопсия	11	37,9
Открытая биопсия	14	48,3
Удаление опухоли	1	3,4
<b>Всего</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

В условиях Научно–исследовательского института детской онкологии и гематологии морфологический материал был получен у 43 (59,7%) пациентов, с учетом 2 больных, которым выполнялась трепанбиопсия в условиях НИИ ДОГ, после неинформативного морфологического материала, полученного по месту жительства. Распределение пациентов в зависимости от способа получения морфологического материала в Научно–исследовательском институте детской онкологии и гематологии представлены в таблице 2.2.1.5.

**Таблица 2.2.1.5** – Распределение больных с ОССЮ костей таза в зависимости от типа биопсии в условиях НИИ ДОГ, n=43

Вид биопсии	Количество	%
Пункционная биопсия	1	2,3
Трепанбиопсия	32	74,4
Открытая биопсия	10	23,3
<b>Всего</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Распределение пациентов в зависимости от метода морфологической верификации диагноза представлено в таблице 2.2.1.6.

**Таблица 2.2.1.6** – Распределение пациентов с ОССЮ костей таза в зависимости от метода морфологической верификации, n=72

Метод морфологической верификации	Количество исследований	%
Гистологическое исследование	20	27,7
Цитологическое исследование	11	15,3
Гистологическое + цитологическое исследование	21	29,2
Гистологическое исследование + ИГХ	26	36,1
Гистологическое + ИГХ + генетическое исследование	8	11,1
Гистологическое + генетическое исследование	13	18,1

Морфологический диагноз ОССЮ костей таза у 20/72 пациентов был выставлен только по данным гистологического исследования, что составило 27,7%, у 11/72 (15,3%) больных только по данным цитологического исследования. В остальных случаях для верификации диагноза использовались уточняющие методики, такие как иммуногистохимия и генетическое исследования на выявление транслокаций.

Морфологическое подтверждение ОССЮ, как единственный аргумент в постановке диагноза, требует критического осмысления. Дифференциальный диагноз должен проводиться с обширной группой «мелкокруглоклеточных опухолей», что часто невозможно без иммуногистохимических и генетических исследований. Роль трепанобиопсии в постановке диагноза и получения материала очень велика, но требует проведения только опытным хирургом, после консультации со специалистами рентгенодиагностики для выявления оптимальной зоны опухоли, что позволяет исключить или уменьшить вероятность повторных процедур по забору материала.

### **2.3 Стадирование пациентов и распределение по группам**

Оценку опухолей проводили в соответствии с международной клинической классификацией по системе МКБ-10, опираясь на результаты объективного осмотра, рентгенографии, биопсии, УЗИ, КТ, МРТ, ангиографии, РИД костей. Для определения стадии заболевания использовали классификацию опухолей по системе TNM и классификацию Enneking W.

В нашем исследовании были включены все группы пациентов, ранжированные по TNM (Таблица 2.3.1).

Все пациенты вошли в группу высокого риска, учитывая размер первичной опухоли, ее тазовую локализацию, исключая в большинстве случаев возможность проведения оперативного вмешательства и наличие у некоторых пациентов группы отдаленных метастазов.

**Таблица 2.3.1** – Стадирование пациентов по системе TNM в трех группах, включенных в исследование

Стадия	Группа						Итог (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ» (n=27)		«ПХТ» (n=34)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	2	18,2 <sup>1 2</sup>	18	66,7 <sup>1</sup> p=0,008	21	61,8 <sup>2</sup> p=0,014	41	56,9
T <sub>x</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub>	9	81,8	9	33,3	13	38,2	31	43,1
M <sub>1a</sub>	5	55,5	–	–	7	53,8	12	38,7
M <sub>1b</sub>	4	44,5	9	100	6	46,2	19	61,3
1. При сравнении групп «Индукция» – «ВХТ»								
2. Групп «Индукция» – «ПХТ» для стадии T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>								

Согласно классификации TNM, в 41 случае (56,9%) речь шла о локализованной опухоли T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, и в 31 случае (43,1%) о диссеминированных опухолях T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>1</sub>. Из 31 пациента с диссеминированной формой ОССЮ у 12 (38,7%) диагностировано изолированное метастатическое поражение легких (M<sub>1a</sub>) и у 19 (61,3%) речь шла о поражении и других органов и систем (кости, костный мозг, лимфатические узлы, печень и т.п., M<sub>1b</sub>).

Во всех группах преобладали больные СЮ подвздошной кости (18,2 – 44%; таблица 2.3.4). Неблагоприятное распространение опухоли на контрлатеральную половину таза диагностировано у 11,1% пациентов группы «ВХТ», 5,9% группы «ПХТ» и 27,3% группы «Индукция».

### 2.3.1 Характеристика пациентов по группам

В нашей работе мы разделили пациентов на разных этапах исследования на несколько групп: группа «ВХТ» и группа «ПХТ». В них вошли 61 пациент, закончивших индукционную терапию в полном объеме и получивших

этап консолидации. Также отдельно рассмотрели группу из 11 человек – группа «Индукция», которые не закончили общую программу индукционной терапии по различным причинам.

### **Группа «Индукция»**

В нее вошли 11 пациентов (5 (45,5%) мальчиков и 6 (54,5%) девочек), не получивших этап консолидации по причине высокой токсичности или прогрессировании при лечении. Средний возраст пациентов в группе 12,4 года (7 – 17) лет. В 9 (81,8%) случаях у пациентов речь шла о диссеминированной ОССЮ таза и в 2 (18,2%) случаях опухоль была локализованной (таблица 2.3.1.1). В группу вошло 5 пациентов (45,4%) с поражением тазобедренного сустава. У всех пациентов был зафиксирован на первоначальном этапе выраженный мягкотканый компонент (100%), патологический перелом встретился у 4/11 (36,4%) пациентов. Единственный больной с тотальным поражением костей таза находился в группе «Индукция».

### **Группа пациентов, получивших консолидацию**

Группа пациентов, закончивших индукционную терапию и получивших консолидацию, включала в себя 61 пациента (32 мальчика, 29 девочек). Четыре пациента в возрасте младше 7 лет, 25 пациентов в возрасте  $\geq 7 - < 13$  лет и 32 пациента в возрасте  $\geq 13 - < 18$  лет. Стадии TNM распределялись следующим образом:  $T_2N_0M_0 - 39$  (63,9%) пациентов,  $T_{1-2}N_{0-1}M_1 - 22$  (36,1%) пациента. При сравнительном анализе групп, получивших и не получивших консолидацию, отмечается достоверное различие по числу пациентов с диссеминированной стадией ОССЮ в пользу последней. Таким образом в группу пациентов, которые по причине прогрессирования заболевания или токсичности терапии не дошли до фазы консолидации (группа «Индукция»), было достоверно больше пациентов с большим распространением опухолевого процесса, что обуславливало их тяжесть.

В группе пациентов, получивших индукционную терапию в полном объеме, было сформировано 2 подгруппы в зависимости от типа полученной консолидации. В подгруппу, где консолидация была проведена с включением режима ВХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, вошло 27

пациентов (группа ВХТ). В подгруппу, получившую консолидацию с использованием 5 курсов ПХТ, аналогичной индукционной, но со снижением доз препаратов на 30%, вошло 34 пациента (группа ПХТ).

Группы ВХТ и ПХТ были сравнимы между собой по возрастному составу пациентов. В обеих группах преобладали больные старше 7 лет (ВХТ, n=25, 92,6%, ПХТ, n=32, 94,1%, p=0,92). Подробно сведения по подгруппам представлены в таблице 2.3.1.1.

**Таблица 2.3.1.1** – Распределение пациентов в зависимости от пола, возраста и стадии ОССЮ

Показатель	Группа						Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ» (n=27)		«ПХТ» (n=34)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Пол</b>								
Мальчики	5	45,5	11	40,7	21	61,8	37	51,4
Девочки	6	54,5	16	59,3	13	38,2	35	48,6
<b>Возраст</b>								
<7 лет	–	–	2	7,4	2	5,9	4	5,5
≥7 – <13 лет	6	54,5	11	40,7	14	41,2	31	43,1
≥13 – <18 лет	5	45,5	14	51,9	18	52,9	37	51,4
<b>Стадия ОССЮ</b>								
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	2	18,2	18	66,7*	21	61,8*	41	56,9
T <sub>x</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub>	9	81,8	9	33,3	13	38,2	31	43,1
M <sub>1a</sub>	5	45,4	–		7	20,6	12	16,7
M <sub>1b</sub>	4	36,4	9	33,3	6	17,6	19	26,4
* различия достоверны по сравнению с группой «Индукция» (p=0,008 и p=0,014, соответственно)								

Также подгруппы ВХТ и ПХТ не различались по стадиям TNM. В подгруппе ВХТ локализованная ОССЮ костей таза встречалась в 66,7% против 61,8% в подгруппе ПХТ (p=0,51). Также не получены были достоверные отличия при сравнении диссеминированной стадии (M1) между двумя группами «ВХТ» и «ПХТ» (33,3% против 38,2%, соответственно, p=0,29).

Анализируя распространенность опухолевого процесса и его осложнений, мы выявили, что частота поражения тазобедренного сустава в группах ВХТ и ПХТ не различалась и составила 25,9% против 23,5%, соответственно (p=0,4). Подробно

сведения представлены в таблице 2.3.1.2. В группе «Индукция» частота достигла 45,4%, однако различия статистически не значимы ( $p=0,24$ ). Паталогический перелом встречался в подгруппах ВХТ и ПХТ в 11,1% и 11,6% ( $p=0,93$ ). При этом патологический перелом встречался достоверно чаще в группе «Индукция» в 36,4% по сравнению с анализируемой группой пациентов с ОССЮ тазовой локализации, получившая консолидацию – 11,5% ( $p=0,034$ ) (Таблица 2.3.1.3).

**Таблица 2.3.1.2** – Распределение пациентов в зависимости от распространенности ОССЮ и наличия патологического перелома или его угрозы

Показатель	Группа						Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ» (n=27)		«ПХТ» (n=34)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поражение т/б сустава	5	45,4	7	25,9	8	23,5	20	27,8
Мягкоткан. компонент	11	100	27	100	27	79,4*	65	90,3
Перелом	4	36,4	3	11,1	4	11,6	11	15,4
Угроза перелома	–	–	–	–	3	8,8	3	4,2
* различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»								

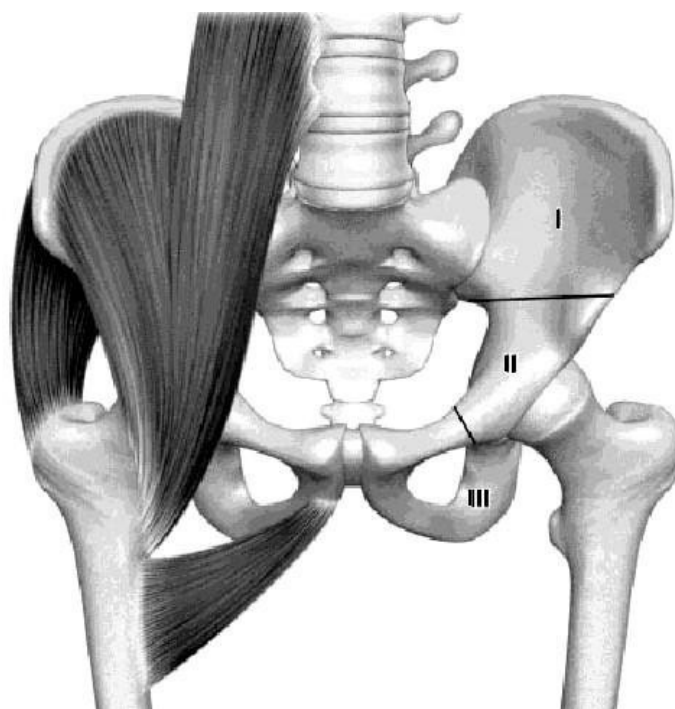
**Таблица 2.3.1.3** – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от распространенности ОССЮ и наличия/угрозы патологического перелома

Показатель	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		Группа пациентов с ОССЮ тазовой локализации, получившая консолидацию (n=27+34)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поражение т/б сустава	5	45,4	15	24,6	20	27,8
Мягкоткан. компонент	11	100	54	88,5	65	90,3
Перелом	4	36,4	7	11,5	11	15,4
Угроза перелома	–	–	3	4,9	3	4,2
* различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»						
Мягкоткан. компонент	11	100	54	88,5	65	90,3
Перелом	4	36,4	7	11,5	11	15,4
Угроза перелома	–	–	3	4,9	3	4,2
* различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»						

Угроза перелома существовала только у 3 (8,8%) больных в объединенной группе пациентов с ОССЮ тазовой локализации, получивших консолидацию. При этом все эти пациенты относились к подгруппе «ПХТ». Никому из пациентов не требовалась внешняя гипсовая или иная фиксация костей.

### 2.3.2 Планирование хирургической тактики в общей группе пациентов и по подгруппам

Всем пациентам проводилась консультация для решения вопроса о возможности и потенциальном объеме оперативного вмешательства. С этой целью мы воспользовались схемой, предложенной в 1978 году W. Enneking и W. Dunham, разделяющей таз на 4 области, для планирования резекции (Рисунок 2.3.2.1).



**Рисунок 2.3.2.1** – Схематическое разделение таза на 4 области, для планирования и классификации хирургических вмешательств [61]. Рисунок представлен без изменений. P1 – крыло подвздошной кости, P2 – область вертлужной впадины, P3 – переднее полукольцо таза (лонная и седалищная кости), P4 – крестец

Согласно приведенной выше схеме, мы разделили пациентов в нашей работе на уровни поражения костей таза и возможной резекции (Таблица 2.3.2.1).

**Таблица 2.3.2.1** – Распределение пациентов по зонам поражения в зависимости от локализации ОССЮ в костях таза (классификация Enneking, Dunhan [61])

Локализация ОССЮ	Группа						Всего (n=72)	
	«Индукция» n=11		«ВХТ» n=27		«ПХТ» n=34			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Р I	2	18,2*	11	40,8	15	44,1	28	38,8
Р II	2	18,2	–		2	5,9	4	5,6
Р III	1	9,1	3	11,1	5	14,7	9	12,5
Р IV	–	–	6	22,2	4	11,8	10	13,9
Р I + Р II	–	–	–	–	–	–	–	–
Р I + Р III	2	18,2	3	11,1	3	8,8	8	11,1
Р I + Р IV			1	3,7	3	8,8	4	5,6
Р I + Р II + Р III	3	27,2	3	11,1	2	5,9	8	11,1
Р I + Р II + Р III + Р IV	1	9,1	–	–	–	–	1	1,4

Р I – крыло подвздошной кости, Р II – область вертлужной впадины, Р III – переднее полукольцо таза (лонная и седалищная кости), Р IV – крестец.  
\* p=0,16 с подгруппой ВХТ и p=0,1 с подгруппой ПХТ.

Во всех 3-х подгруппах встречалось практически равное соотношение встречаемости поражения костей по изучаемым зонам и возможности оперативного лечения. Чаще всего во всех группах встречается поражение – подвздошной кости от 18,2% до 44%. При этом в подгруппе «Индукция» эта зона таза изолированно поражалась реже всего (n=2, 18,2%), в отличие от подгрупп «ВХТ» и «ПХТ», где доля опухолей подобной локализации составила 40,8% и 44,1%, соответственно. Разница между группами не достигла статистической достоверности. Поражение переднего полукольца таза наблюдалось (Р III) в 11,1% (3/27) случаев в группе «ВХТ», 14,7% (5/34) случаев в группе «ПХТ» и 9,1% (1/11) в группе «Индукция». Вовлечение периацетабулярной области (Р II) не встречалось в группе «ВХТ» и было выявлено в 5,9% (2/34) в группе «ПХТ» и в 18,2% (2/11) в группе «Индукция». Поражение половины таза (Р I + Р II + Р III), одно из самых неблагоприятных, наблюдалось в 11,1% (3/27) случаев в группе «ВХТ», 5,9% (2/34)



– в группе «ПХТ» и в 27,3% (3/11) в группе «Индукция». Тотальное поражение таза было выявлено в 1 случае в группе «Индукция», что составило 9,1% (1/11).

Рассматривая картину в целом по объему поражения, можно отметить, что почти в 39% случаев (28/72) пациенты поступали на лечение с поражением только подвздошной кости.

### 2.3.3 Уровень лактатдегидрогеназы на момент постановки диагноза в общей группе и по исследуемым подгруппам

Нами проведена оценка такого косвенного параметра объема распространенности опухоли, как уровень ЛДГ. На момент поступления или во время первичной госпитализации у пациентов брали биохимический анализ крови, в том числе, для определения уровня ЛДГ. Мы смогли проследить в нашем ретро- и проспективном исследовании 72 детей (Таблица 2.3.3.1).

**Таблица 2.3.3.1** – Сводная таблица выявления значений уровня ЛДГ Ед/л в сыворотке пациентов в общей группе больных и по подгруппам

	N	Среднее значение	Макс. Уровень	Мин. уровень	Станд. отклонение
<b>Все пациенты</b>	<b>72</b>	<b>356</b>	<b>4062</b>	<b>250</b>	<b>758,2</b>
Группа «ВХТ»	27	681,7	1956	356	437,5
Группа «ПХТ»	34	340	4062	250	761,5
Группа «Индукция»	11	887,5	4050	357	1161,1
При анализе различий между группами «Индукция» против «ВХТ» $p=0,42$ ; «Индукция» против «ПХТ» $p=0,007$ ; «ВХТ» против «ПХТ» $p=0,04$ .					

Уровень ЛДГ до начала лечения в группе «ВХТ» было достоверно выше 681,7 Ед/л  $\pm$ 437,5 в сравнении с группой «ПХТ» – 340 Ед/л  $\pm$ 761,5. Максимальный уровень достигал более четырех тысяч Ед/л в единичных случаях в обеих группах. Как правило, в группе «ВХТ» средний низкий уровень ЛДГ составлял 356 Ед/л, в группе «ПХТ» – 250 Ед/л. В группе «Индукция» средний уровень среди 11 человек составил 887,5 Ед/л  $\pm$ 1161,1. При сравнении средних значений ЛДГ в биохимическом анализе крови у двух групп «ВХТ» против «ПХТ» и «Индукция» против «ПХТ» выявлена достоверная разница  $p=0,04$  и  $p=0,007$ , соответственно.

### Группа пациентов с диссеминированной ОССЮ тазовой локализации

Рассматривая более подробно группу пациентов с диссеминированной формой ОССЮ, мы разделили их на подгруппы в зависимости от локализации метастатических очагов (Таблица 2.3.3.2).

**Таблица 2.3.3.2** – Распределение пациентов в общей группе и по подгруппам зонам метастазирования

Группа/мтс	Легкие (изолированные)		Кости (единичные)		Кости (множественные)		Мягкие ткани		Сочетанные мтс	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа «Индукция» n=11	5	45,5	1	9,1	1	9,1	–	–	2	18,2
Группа «ВХТ» n=27	–	–	2	7,7	3	11,1	–	–	4	14,8
Группа «ПХТ» n=34	7	20,6	1	2,9	1	2,9	1	2,94	3	8,8
<b>Итого n=72*</b>	<b>12</b>	<b>16,8</b>	<b>4</b>	<b>5,5</b>	<b>5</b>	<b>6,9</b>	<b>1</b>	<b>1,4</b>	<b>9</b>	<b>12,5</b>

\* В итоговой оценке приведены проценты от общего числа пациентов в той или иной группе.

Рассматривая изолированное метастатическое поражение легких, необходимо отметить, что в группе «ВХТ» не было пациентов с таким объемом диссеминации, в то же время, как в группе «Индукция» число пациентов с изолированным поражением легких составило 45,5% (5/11), в группе получивших консолидирующее лечение «ПХТ» процент пациентов с изолированным поражением метастазов только в легкие составил 20,6% (7/34) от общего числа больных, включенных в группу. Рассматривая всю когорту пациентов, необходимо отметить, что 16,8% пациентов (12/72) имели на момент постановки диагноза изолированное метастатическое поражение легких.

При сравнении подгрупп «ВХТ» и «ПХТ» следует отметить, что доля пациентов с единичными метастазами в кости составила 7,7% (2/27) и 2,9% (1/34),

$p=0,46$ , и с множественными метастазами ОССЮ в кости 11,1% (3/27) и 2,9% (1/34),  $p=0,24$ , соответственно.

Сочетанное поражение (более 2 зон метастазирования) встречалось у 4 из 27 (14,8%) пациентов в группе «ВХТ» и 3 из 34 (8,8%) в группе ПХТ» (Таблица 2.3.3.2.). Большинство пациентов получали лечение в условиях стационара Научно–исследовательского института детской онкологии и гематологии.

Как представлено в таблице 2.3.3.3, 91,7% (66/72) пациентов получали лечение полностью или частично в стационаре НИИ ДОГ. В группе «ВХТ» в 100% случаев (27/27), в группе «ПХТ» в 85,3% случаев (29/34) и в группе «Индукция» в 90,9% (10/11). В группе «ПХТ» 5 (14,7%) пациентам была проведена индукционная и консолидирующая химиотерапия в полном объеме по месту жительства, согласно рекомендациям НИИ ДОГ. Семнадцать пациентов из 72 начали лечения по месту жительства и продолжили в НИИ ДОГ, согласно утвержденным схемам лечения: 11% (3/27) в группе «ВХТ» и 35,3% (12/34) в группе «ПХТ».

**Таблица 2.3.3.3** – Распределение пациентов по месту получения специфической терапии от общего числа больных в исследовании и по подгруппам

Группы пациентов	НИИ ДОГ		По месту жительства, далее в НИИ ДОГ		По месту жительства	
	n	%	n	%	n	%
Группа «ВХТ»	24	88,9	3	11,1	–	–
Группа «ПХТ»	17	50	12	35,3	5	14,7
Группа «Индукция»	8	72,7	2	18,2	1	9,1
<b>Итого</b>	<b>49</b>	<b>68,1</b>	<b>17</b>	<b>23,6</b>	<b>6</b>	<b>8,3</b>

Для удобства все значимые данные по 3 подгруппам пациентов были сведены в таблицу 2.3.3.4. Обращает на себя внимание, что в группе «ПХТ» пациенты с изолированными легочными метастазами встречались достоверно реже, чем в группе «ВХТ» (53,8% против 0%,  $p=0,007$ ). При этом пациентов с метастазами в кости и костный мозг изолированно или в комбинации с поражением легких было больше в группе «ВХТ», чем в группе «ПХТ» (100% против 46,2%,  $p=0,002$ ). Эти данные необходимо принимать в расчет при оценке результатов терапии при

анализе общей выживаемости внутри этих подгрупп. При анализе длительности анамнеза у 4 пациентов в группе «ВХТ» и «ПХТ», по двум пациентам соответственно, срок от проявления первых симптомов заболевания до начала лечения был более 1 года.

**Таблица 2.3.3.4** – Сводная таблица наиболее значимых характеристик пациентов в целом и по подгруппам

	Группа						Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ» (n=27)		«ПХТ» (n=34)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Пол: муж	5	45,5	11	40,7	21	61,8*	37	51,4
жен	6	54,5	16	59,3	13	38,2*	35	48,6
Возраст: до 6 лет	–	–	2	7,4	2	5,9	4	5,5
от 7 до 12 лет	6	54,5	11	40,7	14	41,2	31	43,1
от 13 до 18 лет	5	45,5	14	51,9	18	52,9	37	51,4
Длительность анамнеза								
менее 3 мес.	4	36,4	9	33,3	11	32,4	24	33,3
3 – 6 мес.	4	36,4	14	51,9	13	38,2	31	43,1
> 6 мес.	3	27,2	4	14,8	10	29,4	17	23,6
Стадия:	2	18,2	18	66,7	21	61,8	41	56,9
локализованная								
диссеминированная	9	81,2	9	33,3	13	38,2	31	43,1
Локализация мтс								
легкие изолированно	5	55,6	–	–	7	53,8**	12	38,7
другие/сочетанные	4	44,4	9	100	6	46,2#	19	61,3
Количество зон метастазирования: 1	7	77,8	5	55,6	10	76,9	22	71,0
2	2	22,2	3	33,3	2	15,4	7	22,6
3 и более	–	–	1	11,4	1	7,7	2	6,4

\* – достоверные различия между группами,  $p < 0,05$  Пол  $p = 0,047$ , локализация метастазов – \*\*легкие изолированно,  $p = 0,007$  между группами «ВХТ» и «ПХТ», # – Другие/Сочетанные  $p = 0,002$  между группами «ВХТ» и «ПХТ».

## **2.4 Инструментальные методы исследования, используемые для обследования пациентов и постановке диагноза**

Из инструментальных методов исследования всем больным проводилась рентгенография, РКТ и УЗИ первичного очага с определением объема опухолевых масс; рентгенография и РКТ органов грудной клетки; РИД костной системы с  $^{99m}\text{Tc}$ -технофором, а также рентгенография и РКТ областей подозрительных на наличие метастазов.

Объем опухоли (Tumor Volume) рассчитывается по формуле:

$$TV = a \times b \times c \times F,$$

где  $a$ ,  $b$ ,  $c$  – максимальные размеры опухоли в трех плоскостях,  $F = 0,52$  для сферических опухолей или  $F = 0,785$  для цилиндрических опухолей.

При последующей оценке в динамике используется процент (%) регрессии (R) опухоли согласно формуле:

$$R = TV_2 / TV_1 \times 100,$$

где  $TV_1$  – объем опухоли до начала лечения;

$TV_2$  – объем опухоли на момент динамического контроля.

На первом этапе диагностики выполняли всем пациентам:

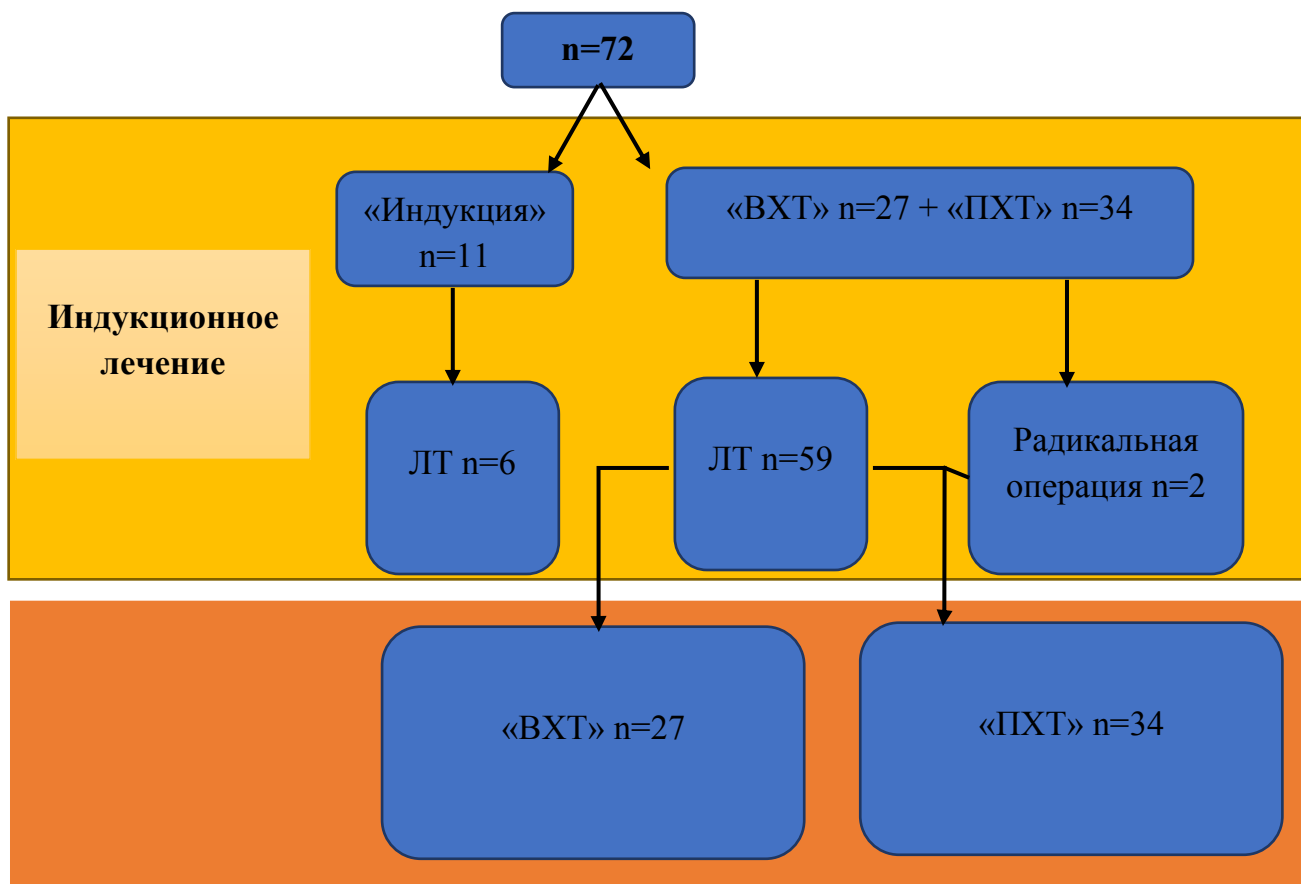
1. ОАК (формула + СОЭ), Б/Х анализ крови, ОАМ, коагулограмма, анализы на сифилис, гепатит В, гепатит С и ВИЧ – инфекцию.
2. Обычные рентгенограммы таза в двух проекциях.
3. Обязательное проведение РКТ для более четкой визуализации кальциноза, периостального остеогенеза, корковой деструкции или вовлечения мягких тканей.
4. МРТ кости со смежными суставами, которая является лучшей методикой для локального стадирования.

5. Сцинтиграфия скелета для исключения отдалённых метастазов и общего стадирования.
6. РКТ органов грудной клетки на первом этапе до начала лечения – является обязательным параметром диагностики для стадирования заболевания.
7. УЗИ органов брюшной полости, регионарных л/узлов (наличие лимфоузлов небольшого размера не является специфическим для злокачественного заболевания саркомы Юинга), области поражения.
8. МРТ всего тела и/или ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (если есть возможность) при выявлении метастатического поражения используется для определения стадии и оценки эффективности лечения.
9. Биопсия опухоли (открытая/закрытая) является последним этапом диагностики пациента, болеющего опухолью семейства саркомы Юинга.
10. Биопсию и аспирацию костного мозга до начала лечения.
11. Исследование функцию почек, сердечной деятельности и выполнение аудиограммы (в случае лечения платиновыми производными).
12. Саркомы Юинга являются мелко круглоклеточными опухолями с положительными реакциями на CD99 и MIC2. Для окончательного диагноза проводили иммуногистохимию, молекулярно–биологического исследования для подтверждения нарушения в гене EWS на хромосоме 22. В большинстве случаев выявляется взаимная транслокация  $t(11; 22)(q24; q12)$ , вместе с тем может определяться транслокация  $t(21; 22)(q22; q12)$  и другие [ $t(7;22)$ ,  $t(17;22)$ ,  $t(2;22)$ ]. Большинство сарком Юинга выявляются при классическом окрашивании гематоксилин – эозином и иммуногистохимически, включая CD99. Если гистологический диагноз сомнителен, обязательно наличие транслокации в гене EWS.
13. Определение стадии, прогноза и протокола лечения.

## 2.5 Индукционная терапия

На первом этапе все получили индукционную химиотерапию по протоколу ММСЮ-99и при необходимости локальное воздействие на зоны опухолевого

поражения (лучевая терапия или хирургическое лечение). Схематично объем лечения представлен на рисунке 2.5.1.



**Рисунок 2.5.1** – Объем противоопухолевого лечения пациентов, включенных в исследование

На этапе индукции всем пациентам проводилось 5 курсов полихимиотерапии с интервалами 21 – 28 дней. Обязательным условием для начала каждого последующего курса ПХТ являлось восстановление числа лейкоцитов более  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов более  $75,0 \times 10^{11}/\text{л}$ , а также наличие показателей креатинина, не превышающих 1,5-кратной возрастной нормы. При отсутствии восстановления гематологических показателей к 20 дню, длительности аплазии кроветворения свыше 4 степени более 10 дней при наличии фебрильной нейтропении, пациентам проводилась стимуляция костного мозга препаратами G – CSF в дозе 3 – 10 мг/кг ежедневно в виде подкожных или в/в инъекций до восстановления лейкоцитов более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ . Введение G – CSF прекращалось за 48 часов до начала следующего курса ПХТ. Программой было предусмотрено

проведение 6-го курса ХТ, при наличии у пациента органотоксичности  $>2$  ст, либо развитии осложнений лучевой терапии.

Индукционная ПХТ проводилась альтернирующими режимами VAC и IE по следующим схемам:

**Курс VAC:** винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ; 1, 8, 15 день, в/в струйно (курсовая доза  $4,5 \text{ мг/м}^2$ ), максимальная разовая до 2 мг; доксорубин  $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ; 1 – 2 дни, в/в капельно в виде 48-часовой инфузии (курсовая доза  $75 \text{ мг/м}^2$ ); циклофосфамид  $2100 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ; 1 – 2 дни, в/в капельно за 1 час (курсовая доза  $4200 \text{ мг/м}^2$ ).

При наличии двухпросветного центрального венозного катетера (ЦВК), введение циклофосфана осуществлялось на фоне 24 – часовой инфузии месна (уромитексан)  $2400 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ . Уромитексан добавлялся в каждый флакон инфузионной терапии и вводился параллельно с доксорубицином, а затем 24 часа после окончания введения циклофосфана. В случаях наличия однопросветного ЦВК, уромитексан вводился болюсно каждые 4 часа, 1 – 2 день, инфузию адриамицина во время введения уромитексана прекращали.

**Курс IE:** ифосфамид  $2400 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ; 1 – 5 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза  $12000 \text{ мг/м}^2$ ); этопозид  $100 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ; 1 – 5 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза  $500 \text{ мг/м}^2$ ), концентрация этопозида в инфузии не более  $0,2 - 0,4 \text{ мг/мл}$ . введение ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана  $2400 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ , в виде 24 – часовой инфузии, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии, 1 – 5 дни.

Индукционная ПХТ проводилась на фоне инфузионной терапии (кристаллоидные растворы) в объеме  $3000 \text{ мл/м}^2$  в день. Проводилась коррекция уровня альбумина до уровней нормальных показателей (не ниже  $32 - 34 \text{ г/л}$ ).

### **Забор периферических стволовых клеток**

Забор периферических стволовых клеток (ПСК) и эксфузия костного мозга производилась минимум после двух курсов индукционной ХТ при условии отсутствия поражения костного мозга с контролем световой микроскопии после двух последовательных курсов индукционной ПХТ. Эксфузия костного мозга



проводилась только у пациентов без поражения подвздошных костей таза, а также только в случае невозможности собрать ПСК. Для всех больных пункция костного мозга производилась не менее, чем из двух точек с микроскопическим исследованием и была обязательна перед началом режима мобилизации Г – КСФ. Подобная тактика использовалась для уменьшения риска возможной опухолевой контаминации трансплантата. При выполнении эксфузии костного мозга образец полученного материала исследовался цитологически для исключения наличия в трансплантате клеток ОССЮ.

Забор ПСК осуществлялся на фоне стимуляции кроветворения Г – КСФ (филграстим или ленограстим) в дозах 3,0 – 12,0 мкг/кг/д, в условиях отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ на непрерывнопоточном клеточном сепараторе Cobe Spectra (Terumo ВСТ, США), согласно методике, принятой в НИИ ДОГ. Минимальные требования к трансплантату ПСК – содержание CD34+ клеток  $2,0 \times 10^6$ /кг, оптимальные – 5 и более  $\times 10^6$ /кг веса пациента. Эксфузия костного мозга проводилась в условиях операционной под общей анестезией из задневерхних остей подвздошных костей в положении на животе. Объем эксфузии составлял 10 – 15 мл костного мозга на 1 кг веса пациента, требуемая минимальная клеточность составляла  $1,0 \times 10^9$  ядродержащих клеток/кг веса пациента.

## **2.6 Лучевая терапия**

Лучевую терапию на первичную опухоль начинали пациентам, имеющим частичный или полный эффект и получившим полный объем индукционной терапии. Полного исчезновения поражения костей по данным РИД не требовалось.

Перед началом дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) подтверждали, что у больного имеются в наличии криоконсервированные ПСК или костный мозг для ауто трансплантации.

Облучение первичного очага производили после 5 курса индукционной терапии. Объем облучаемой зоны должен был включать всю область распространения опухоли на момент постановки диагноза и + 2 см вокруг пораженного участка. Облучение проводили фракционно (в режиме

гиперфракционирования) в дозе 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов, 5 дней в неделю суммарная доза 50 – 54 Гр.

### **2.6.1 Облучение метастатических очагов**

#### **2.6.1.1 Легочные или плевральные метастазы**

Крупнопольное облучение легких проводили, как правило, после 2 курса полихимиотерапии сразу по восстановлению уровня лейкоцитов более  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  фракционно в дозе 1,8 Гр за фракцию (СОД 12 Гр). При сохранении очагов в легких после 5 курса ПХТ – дополнительно производили локальное дооблучение очагов в дозе 12 Гр (СОД 24 Гр). Суммарная площадь дооблучения легочных метастазов не должна была превышать 25% от общей поверхности легких.

#### **2.6.1.2 Костные метастазы**

Все костные метастазы облучались в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Облучение костных метастазов проводилось после 5 курса ПХТ параллельно облучению основного очага. Не подвергались облучению костные поражения, определявшиеся только по данным сцинтиграфии и исчезнувшие после 2 курса ПХТ. Облучение при поражении более 50% миелопролиферативных зон требовало дополнительной консультации радиолога. Облучение проводили фракционно в дозе 1,5 Гр 2 раза в день, СОД – 30 Гр, параллельно облучению основного очага. При наличии изолированного метастаза в кости черепа проводили облучение черепа в полном объеме в дозе 24 Гр с последующим локальным дооблучением метастатического очага в дозе 6,6 Гр (СОД 30,6 Гр).

Метастазы в ЦНС облучались после 2 курса ПХТ в дозе 30 Гр.

Регионарные и другие метастазы подвергались дистанционной лучевой терапии в объеме начального поражения с захватом +2 см зоны нормальных тканей фракционно по 1,5 Гр 2 раза в день в СОД 30 Гр.

Суммарная площадь облучения не должна была превышать 30% поверхности тела (не более 50% миелопролиферативных зон). Если необходимо было облучать большую площадь, то преимущество имели опухолевые очаги, плохо

регрессировавшие на индукционную терапию, очаги, не выявляемые доступными диагностическими методами к моменту начала ДГТ, в таком случае не облучались. Вопрос об их облучении решался индивидуально после консультации с лучевым терапевтом и мультидисциплинарного консилиума врачей.

Программа облучения пациентов, имеющих другие метастатические поражения, составлялась индивидуально.

## 2.7 Консолидирующая терапия

На этапе консолидации производилась либо высокодозная ХТ для группы «ВХТ» препаратами бусульфан и мелфалан в комбинации с тиофосфамидом с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Для группы «ПХТ» проводилось 5 курсов ПХТ, аналогичной индукционной ПХТ по схемам VAC и IE со снижением курсовых доз химиопрепаратов на 30%.

Группа «ВХТ» включала 27 пациентов. **Режим TioBuM – 140:** бусульфан 4 мг/кг/день –7,–6,–5,–4 дни (курсовая доза 16 мг/кг); тиофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> /день –3,–2 (курсовая доза 600 мг/м<sup>2</sup>); мелфалан 70 мг/м<sup>2</sup> /день –3,–2 дни (курсовая доза 140 мг/м<sup>2</sup>) трансплантация аутологичных стволовых клеток – 0 день. У 2 пациентов доза тиофосфамида была увеличена до 900 мг/м<sup>2</sup>. В день «0» трансплантат размораживался на водяной бане при температуре 38 – 40°C и быстро переливались внутривенно через ЦВК и систему без фильтра. С целью уменьшения риска побочных реакций от трансфузии криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО) проводили адекватную водную нагрузку из расчета не менее 2000 мл/м<sup>2</sup>/сутки. Г – КСФ назначали после реинфузии гемопоэтических стволовых клеток со дня «0» до момента восстановления показателей кроветворения. Сопроводительная и антибиотикотерапия проводилась согласно существующим в отделении ТКМ протоколам.

Продолжительность лечения составила 30 недель.

Группа «ПХТ» включала 34 пациента. Консолидирующая терапия включала в себя 3 курса IE и 2 курса VAC. **Курс IE:** ифосфамид 1600 мг/м<sup>2</sup>; 1 – 5 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза 8000 мг/м<sup>2</sup>); этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>; 1 – 3 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза 450 мг/м<sup>2</sup>), концентрация этопозидов в

инфузии не более 0,2 – 0,4 мг/мл. Введение ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 1600 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии, 1 – 5 дни.

**Курс VAC:** винкристин 1 мг/м<sup>2</sup>; 1, 8, 15 день, в/в струйно (курсовая доза 3,0 мг/м<sup>2</sup>), максимальная разовая до 2 мг; доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup>/день; 1 – 2 дни, в/в капельно в виде 48 – часовой инфузии (курсовая доза 50 мг/м<sup>2</sup>); циклофосфамид 1050 мг/м<sup>2</sup>/день; 1 – 2 дни, в/в капельно за 1 час (курсовая доза 2100 мг/м<sup>2</sup>).

При наличии двухпросветного центрального венозного катетера, введение циклофосфана осуществлялось на фоне 24 – часовой инфузии месна (уромитексан) 1600 мг/м<sup>2</sup>/день. В случаях наличия однопросветного ЦВК, уромитексан вводился болюсно каждые 4 часа, 1 – 2 день, инфузию адриамицина во время введения уромитексана прекращали.

Продолжительность лечения составила 42 недели.

## 2.8 Критерии эффективности лечения

Эффективность проводимого лечения необходимо оценивать после каждых 2 курсов полихимиотерапии в неoadьювантном/индукционном режиме, перед местным контролем опухоли, перед адьювантным режимом химиотерапии или консолидацией, перед высокодозной химиотерапией с последующей трансплантацией стволовых клеток (ВХТ) или перед началом режима консолидации в группе ПХТ.

**Полный эффект (ПЭ):** может быть установлен лишь после радикальной резекции опухолевого очага, морфологически подтвержденном лечебном патоморфозе опухоли 4 степени и отсутствием отдаленных метастазов.

**Выраженный клинический эффект (ВЭ):** регрессия опухоли более 80%, исчезновение всех внекостных опухолевых очагов (легкие, костный мозг и т. д.); рентгенологически положительная динамика в виде исчезновения мягкотканого компонента опухоли, уменьшение очагов деструкции в кости.

**Частичный клинический эффект (ЧЭ):** редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом продолжительностью не менее 2 недель. Отсутствуют новые опухолевые очаги.

**Стабилизация заболевания (СЗ):** редукция <50% или увеличение <25% от первоначального объема опухоли для всех известных очагов.

**Прогрессия заболевания (ПЗ):** увеличение >25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

Для оценки непосредственного эффекта при проведении полихимиотерапии следует придерживаться критериев RESIST.

Под термином **общая выживаемость (OS; overall survival)** мы понимали интервал времени, который рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

Под термином **безрецидивная заболеваемость (БРВ) (англоязычный термин – выживаемость, зависящая от заболевания (DFS; disease free survival))**, мы подразумевали интервал времени, который рассчитывается от даты начала лечения до даты констатации факта рецидива или до даты последней явки больного. Выживаемость до прогрессирования определяет, какая часть больных, начавших лечение, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания, независимо от того, была ли достигнута полная ремиссия.

## 2.9 Статистическая обработка материалов исследования

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные данные обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA 10.0. Использовали программы корреляционного, кластерного, дискриминантного и факторного анализа. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log–rank теста. Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости, использовали факторный регрессионный анализ Cox.

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию *t* Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ

Четверо из 72 пациентов (5,6%) не закончили индукционную терапию в объеме 5 курсов ПХТ. В 1 случае констатировано прогрессирование опухоли перед 5-ым курсом ПХТ, в 3 случаях развились фатальные инфекционные осложнения, приведшие к смерти пациентов после 4, 5 и 5 курсов, соответственно. Средний интервал между курсами на весь протокол составил 27 (21 – 51 суток). Нарушение 21-дневного интервала наблюдалось при проведении 164 из 358 суммарно проведенных курсов (45,8%). Нарушение 28-дневного интервала наблюдалось при проведении 85 из 358 суммарно проведенных курсов (23,7%). Интервалы между курсами увеличивались по мере увеличения их порядкового номера в протоколе. Так, нарушение 21- и 28-дневных интервалов между 1 и 2 курсами ПХТ наблюдалось в 7 (9,7%) и 2 (2,8%) случаев, а между 4 и 5 курсами ПХТ в 34 (47,2%) и 15 (20,8%), соответственно. Разница была статистически значима ( $p=0,0001$ ). Подробно динамика увеличения межкурсовых интервалов рассмотрена в таблицах 3.1.1 и 3.1.2.

При анализе эффективности терапии после двух курсов индукционной терапии в 76,4% случаев достигнут выраженный клинический эффект, в 9,7% – частичный эффект и в 13,9% случаев наблюдалась стабилизация процесса (Таблица 3.1.2.1).

Мы провели оценку нефро-, гепато- и гастроинтестинальной токсичности, нейро- и кожной токсичности, токсических сердечно-сосудистых проявлений, геморрагического синдрома, гематологической токсичности и наличия лихорадки. Клинически значимые проявления соответствовали токсичности 3 и 4 степеней по шкалам токсичности согласно критериям СТС, версия 2.0 1999 года.

В нашем исследовании основным нежелательным проявлением индукционной ХТ была гематологическая токсичность. Как видно из таблицы 3.1.1, частота анемии 3 – 4 степени после 1 – 2 курсов составила, 38,0% и 31,9%, соответственно. После 5 курса показатель достиг 67,1%. При этом частота тяжелой лейкопении возросла до 92,9%, тромбоцитопении – до 85,7%.

**Таблица 3.1.1** – Частота гематологической токсичности 3 – 4 степени в зависимости от курса индукционной химиотерапии в исследуемой группе и по подгруппам

Курс ХТ	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ» + «ПХТ» (n=61)			
	абс.	%	абс.	%	абс	%
<b>Анемия</b>						
1	4	36,4	24	39,3	28	38,9
2	5	45,5	18	29,5	23	31,9
3	10	90,9	40	65,6	50	69,4
4	6	54,5	24	39,3	30	41,7
5#	5	55,5	42	68,9	47##	67,1
<b>Лейкопения</b>						
1	11	100	44	72,1	55	76,4
2	8	72,7	39	63,9	37	51,4
3	10	90,9	51	83,6	61	84,7
4	7	63,6	40	65,6	47	65,3
5#	10	100	55	90,2	65##	92,9
<b>Тромбоцитопения</b>						
1	5	45,5	24	39,3	29	40,3
2	3	27,2	24	39,3	27	37,5
3	6	54,5	57	93,4	63	87,5
4	4	36,4	29	47,5	33	45,8
5#	9	100* p=0,03	51	83,6* p=0,03	60##	85,7* p=0,027
# – расчет на 9 пациентов, получивших 5-й курс ПХТ, ## – расчет на 70 пациентов, получивших 5-й курс ПХТ, * различия достоверны по сравнению с первым курсом						

Отмечаемое увеличение частоты гематологической токсичности после 3-го курса ХТ можно объяснить тем, что у пациентов с легочными метастазами (n=14 пациентов с изолированными легочными или комбинированными метастазами с поражением легких) после 2 – го курса проводилась крупнопольная лучевая терапия на легкие, что внесло свой вклад в развитие токсичности, а также тем, что третьим курсом проводился VAC, комбинирующий высокие дозы циклофосфана и адриамицина.



В поиске причин, оказавших влияние на гибель больных ОССЮ на этапе индукционного лечения от токсичности терапии, мы провели однофакторный анализ и включили в него 22 параметра: пол и возраст пациентов, различные показатели стадии, локализации и распространенности ОССЮ, наличие деструкция кости и периостоза, длительность заболевания, наличие предшествующего лечения, болевого синдрома, повышения температуры тела и уровня ЛДГ, наличие анемии и неврологической симптоматики. Статистически значимые результаты анализа представлены в таблице 3.1.2.

**Таблица 3.1.2** – Значимые прогностические факторы вероятности гибели больных ОССЮ на этапе индукционного лечения (результаты однофакторного анализа) в общей группе (n=72)

Фактор	Коэффициент	p
Пол (муж/жен)	0,05	0,674
Возрастная группа (до 6 лет / 7 – 12 лет / 13 и старше)	-0,002	0,982
Повышение ЛДГ (нет/есть)	0,081	0,501
Стадия (Локализованная/ Диссеминированная)	<b>0,332</b>	<b>0,004</b>
Локализация метастазов (нет/легкие изолированно/другие + сочетанные)	<b>0,241</b>	<b>0,042</b>
Деструкция кости (нет /остеолитическая/другая)	<b>0,217</b>	<b>0,030</b>
Длительность анамнеза (<3 мес / 3 – 6 мес / >6 мес)	-0,024	0,839

Из представленных в таблице 3.1.2 данных видно, что риск не перенести индукционную терапию в полных дозах и погибнуть от осложнения лечения достоверно выше у детей и подростков до 18 лет, больных ОССЮ стадии M<sub>1</sub> с отдаленными метастазами в другие органы, кроме легких, и остеолитической деструкцией костей таза.

### 3.1.1 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ в группе «Индукция»

Из 72 пациентов 11 (15%) не закончили программное лечение полностью и вышли из окончательного анализа. Это группа «Индукция». Из 11 пациентов группы «Индукция» 9 (81,8%) получили предусмотренные 5 курсов ХТ, 2 пациента прекратили лечение после 4 курса, один пациент – в связи с прогрессированием заболевания и один – в связи с гибелью от пневмонии, развившейся на фоне аплазии кроветворения после 4 курса. Среднее количество курсов 4,9 (4 – 5). Больные в группе «Индукция» не смогли перейти к этапу консолидации по следующим объективным причинам: у 8 (72,7%) больных констатировано прогрессирование заболевания (у 2 пациента после 4 курса ПХТ, у 6 после 5 – 6 курсов индукционной ПХТ). Прогрессирование заболевания выразилось в появлении отдаленных метастазов у 6 (75%) пациентов и у 2 (25%) пациента был констатирован продолженный рост опухоли и отдаленные метастазы. У 4 (27,3%) больных развились инфекционные и органые осложнения >3 степени, связанные с токсичностью проведенного лечения. Трое пациентов погибли от инфекций (двое на фоне не восстановления показателей кроветворения, один от грибковой пневмонии) и в 1 случае увеличение интервала между 4 и 5 курсами до 51 дня привело к прогрессированию основного заболевания. Среднее время до прогрессирования ОССЮ составило 7 (2,6 – 9) месяцев от включения в программу. Все 8 пациентов с прогрессированием опухоли погибли от основного заболевания.

В этой группе средний межкурсовой интервал составил 32 (21 – 51) дня, что свидетельствует о низкой интенсивности химиотерапии. Доля пациентов с увеличенным интервалом между курсами нарастала по мере порядкового номера курса ХТ и достигла максимальных значений после 4 и 5 курсов (Таблицы 3.1.1.1 и 3.1.1.2). Так, 4 и 5 курсы ХТ были начаты с нарушением 21-дневного интервала в 81,2% и 88,9% случаев, а 28-дневного интервала в 45,5% и 77,9% случаев, соответственно. Всего 28-дневный межкурсовой интервал был нарушен в этой группе пациентов в 32,1% случаев (в расчете на 53 курса индукционной терапии).

**Таблица 3.1.1.1** – Нарушения межкурсовых интервалов индукционного лечения ОССЮ более 21 дня между курсами

Курс ХТ	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ +ПХТ» (n=61)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	1	9,1	6	9,8	7	9,7
2	4	36,4	18	29,5	22	30,6
3	5	45,5	45	73,8	50	69,4
4	9	81,2	25	41,0	34	47,2
5#	8	88,9*	43	71,5*	51##	72,9*

# – расчет на 9 пациентов, получивших 5й курс ПХТ, ## – расчет на 70 пациентов, получивших 5-й курс ПХТ, \*p=0,0001 различия достоверны по сравнению с 1 курсом

При анализе эффективности терапии после двух курсов индукционной терапии в группе «Индукция» у 45,5% больных достигнут выраженный клинический эффект, у 27,3% – частичный эффект и у 27,3% – стабилизация (Таблица 3.1.1.2).

**Таблица 3.1.1.2** – Нарушения межкурсовых интервалов индукционного лечения ОССЮ более 28 дней между курсами

Курс ХТ	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ +ПХТ» (n=61)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	0	–	2	3,3	2	2,8
2	2	18,2	10	16,4	12	16,7
3	3	27,2	22	36,1	25	34,7
4	5	45,5	10	16,4	15	20,8
5#	7	77,9*	24	39,3*	31##	44,3

# – расчет на 9 пациентов, получивших 5й курс ПХТ, ## – расчет на 70 пациентов, получивших 5-й курс ПХТ, \* p=0,0001 различия достоверны по сравнению с 1 курсом

Частота проявлений гематологической токсичности 3 – 4 степени, особенно тромбоцитопении, нарастала по мере увеличения порядкового номера курса. Так к 5му курсу ПХТ все пациенты этой группы нуждались в неоднократном переливании тромбоконцентрата при частоте тромбоцитопении 100%. Разница в

уровне тромбоцитопении индуцированной химиотерапией к 5 – му курсу ПХТ достигла достоверных значений по сравнению с первым курсом ( $p=0,03$ ).

У одной пациентки зафиксирован очень редкий нежелательный эффект индукционной ХТ – острая кардиомиопатия, из-за которой пришлось существенно увеличить межкурсовой интервал, что вызвало фатальное прогрессирование СЮ. Ниже приводим описание клинического случая.

**Пациентка Л.В.**, 17 лет, поступила в НИИ ДОГ с диагнозом: С41.4. Саркома Юинга левой подвздошной и седалищной костей. Метастазы в кости черепа, левую бедренную кость, Th IV, легкие. Стадия по системе TNM: T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1b</sub>; стадия опухолевого процесса: IV.

При поступлении жаловалась на боль в животе. Из анамнеза известно, что в июле 2014 года после падения на батуте появилась боль в левом тазобедренном суставе. Проводили противовоспалительную терапию и массаж. Эффект незначительный. При МРТ – исследовании по месту жительства диагностирована саркома левой бедренной кости. Поступила в НИИ ДОГ в июле 2014 года для обследования и лечения. Выявлены очаги поражения в левой подвздошной и седалищной костях, левой бедренной кости, костях черепа, множественные метастазы в обоих легких. Проведена открытая биопсия костей таза.

РКТ (30/07/2014): в передних отделах левой теменной кости, вблизи коронарного шва – участок разрежения 1,3 – 1,6 см без разрушения наружного коркового слоя, внутренний корковый слой неоднороден с наличием мелких спикул на участке 2,5×2,0 см. В передних отделах правой подвздошной кости очаг деструкции 2,1×1,5×2,4 см. Вблизи правой вертлужной впадины костная структура правой седалищной кости разрежена на участке 4,0×2,5 см. Левая седалищная кость полностью разрушена. В теле и крыле левой подвздошной кости множественные очаги деструкции с разрушением наружного коркового слоя и наличием внутри- и внетазового компонента, максимальной толщиной 2,5 см. В правом легком: В S1 сегменте очаг 0,2 см, В S3 сегменте очаг 0,6 см, на границе S3/4 сегментов, субплеврально очаг 0,3 см, на границе S4/5 сегментов очаг 0,4 см. На границе S7/10 сегментов очаг 0,7 см. В левом легком: В S6 сегменте очаг 0,2 см, В базальных

отделах S6 сегмента субплеврально очаг 0,3 см. Тело IV грудного позвонка с очагом литической деструкции 1,4×1,4×1,8 см и прилежащим интраторакальным внекостным компонентом максимальной толщиной 0,6 см, и частично в межпозвонковом отверстии и позвоночном канале 0,7×0,8 см без смещения спинного мозга. Множественные грыжи Шморля. Заключение: Саркома Юинга левой седалищной и левой подвздошной костей, метастазы в легкие, правую подвздошную кость, IV грудной позвонок.

Цитологическое исследование (07.08.14): цитологический состав соответствует злокачественному новообразованию – круглоклеточной саркоме, вероятнее ОССЮ. Гистологическое заключение (8.08.14). FISH: в исследованном материале транслокация 22q12, характерная для ОССЮ/PNET.

В день получения FISH – реакции начата ПХТ по протоколу ММСЮ – 99.  
– 1 курс по схеме (VAC): Циклофосфан 2,1 г/м<sup>2</sup> 1, 2 день; Адриамицин 37,5 мг/м<sup>2</sup> 1,2 день; Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в 1,8, 15 дни;  
– 2 курс по схеме (IE): Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, 1–5 день; Ифосфамид 2,4 г/м<sup>2</sup> 1–5 день;  
После 2 – го курса индукционной ХТ проведено крупнопольное облучение легких СОД=12 Гр.

После двух курсов индукционной ХТ отмечена положительная динамика данных РКТ грудной клетки, таза в виде уменьшения мягкотканного компонента, уменьшения количества и размеров метастазов в легких. Ответ на лечение расценен как частичный клинический эффект.

По аналогичной схеме проведено еще 3 курса индукционной ХТ (VAC, IE, VAC) по протоколу ММСЮ – 99. После 5 – го курса выявлена острая кардиомиопатия. Ребенок переведен в палату реанимации. Аккумулятивная доза Адриамицина составила 225 мг/м<sup>2</sup>. После компенсации кардиомиопатии с перерывом в лечении более 40 дней начата лучевая терапия на область таза (СОД=45,6 Гр), костей черепа (СОД=30 Гр).

В конце лучевой терапии выявлены признаки прогрессирования СЮ в виде увеличения количества метастатических очагов в легких и роста очагов в костях черепа.

Принято решение о прекращении лечения по протоколу ММСЮ – 99. Начата противорецидивная линия ХТ (Циклофосфан 1,2 гр/м<sup>2</sup> 1 день, Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> – 1 день, Зомета 2,4 мг/м<sup>2</sup> 1, 15 день). После 3 – х курсов заболевание признано инкурабельным, ребенок выписан из стационара и умер дома от прогрессирования заболевания. Общая выживаемость составила 18 месяцев, выживаемость без признаков прогрессирования СЮ – 7 месяцев.

Среднее время наблюдения за пациентами этой группы после начала индукционного лечения составило лишь 12,4±6,2 месяца (от 3,4 до 22,5 месяцев; медиана 12,3 месяца). В проведенном нами исследовании общая 1 – летняя общая выживаемость больных группы «Индукция» составила 54,5%, а безрецидивная 27,3% при среднем сроке наблюдения 9,3 месяца. Все пациенты данной группы погибли в первые 2 года наблюдения.

### **3.1.2 Результаты индукционной химиотерапии ОССЮ в группах, получивших консолидацию (группы «ВХТ» и «ПХТ»)**

В группах «ВХТ» (n=27) и «ПХТ» (n=34) все пациенты (n=61) получили предусмотренные протоколом 5 – 6 курсов индукционной ХТ, крупнопольную ЛТ на легкие при наличии метастазов (n=9). ЛТ на легкие в дозе 12 Гр была проведена 7 пациентам в группе «ПХТ» и 2 пациентов в группе ВХТ. У 8 (23,5%) человек из группы «ПХТ» против 6 человек (22,2%) из группы «ВХТ» было проведено 6 курсов индукционной ХТ. Причинами данного решения были: токсичность после ЛТ, ожидание возможного хирургического лечения, подготовка для проведения курса ВХТ (p=0,82). В дальнейшем радикальную резекцию пораженных опухолью костей таза удалось выполнить только двум больным (3,3%). У одной пациентки дефект замещен индивидуальным эндопротезом костей таза, ее история болезни представлена в соответствующем разделе работы.

В группах «ПХТ» и «ВХТ» средние межкурсовые интервалы составили 25 (21 – 34) и 25 (21 – 35) дней, соответственно, и значимо не различались между собой (p=0,85). Это дало возможность проанализировать тенденции и причины нарушения интервалов в этих группах совместно для более достоверного статистического анализа. Тенденция к нарастанию доли пациентов с увеличенным

интервалом между курсами по мере роста порядкового номера курса ХТ сохранялась, как и в группе «Индукция». При этом наибольший процент нарушений как 21-дневного, так и 28-дневного интервала наблюдался для 3-го и 5-го курсов (см. таблицы 3.1.1.1 и 3.1.1.2). Так 4 и 5 курсы ХТ были начаты с нарушением 21-дневного интервала в 73,8% и 41% случаев, а 28-дневного интервала в 36,1% и 16,4% случаев, соответственно. При этом задержка начала 2-го курса отмечается лишь в 9,8% и 3,3% случаев, соответственно. Тенденция к задержке начала 3-го курса ХТ может быть объяснена тем, что пациентам с метастазами в легкие после 2-го курса проводилась ЛТ. Таким образом, отсрочка в начале 3-го курса связана как с самими фактом проведения ЛТ, так и с той токсичностью, которая развивалась у пациентов на фоне проведения лучевого лечения. Всего 28-дневный межкурсовой интервал был нарушен в этой группе пациентов в 21,9% случаев (в расчете на курсы индукционной терапии).

При анализе эффективности терапии после двух курсов индукционной терапии в группах «ПХТ» и «ВХТ» у 82% больных достигнут выраженный клинический эффект, у 6,5% – частичный эффект и у 11,5% – стабилизация (Таблица 3.1.2.1). Разница в выраженности противоопухолевого эффекта в группах «ПХТ» и «ВХТ» достигла значимых значений по сравнению с группой «Индукция» ( $p=0,009$ ).

**Таблица 3.1.2.1** – Клинический и рентгенологический эффект после двух курсов индукционной терапии

Клинический эффект	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ + ПХТ» (n=61)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Выраженный	5	45,4*	50	82,0*	55	76,4
Частичный	3	27,3	4	6,5*	7	9,7
Стабилизация	3	27,3	7	11,5	10	13,9

\* различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»

Для выявления причин, повлиявших на достижение выраженного клинического эффекта после двух курсов индукционной ХТ ОССЮ, мы провели

однофакторный анализ и проанализировали 8 основных факторов: пол и возраст пациентов, длительность и стадию заболевания, наличие и локализацию метастатических очагов, количество зон метастазирования и уровень ЛДГ при первичном поступлении в стационар. Статистически значимые результаты анализа представлены в таблице 3.1.2.2. Опираясь на полученные показатели, можно констатировать, что выраженный клинический эффект после двух курсов индукционной ХТ наиболее вероятен у детей и подростков до 18 лет, больных ОССЮ стадии  $M_0$  ( $p=0,04$ ).

**Таблица 3.1.2.2** – Значимые прогностические факторы вероятности гибели больных ОССЮ на этапе индукционного лечения (результаты однофакторного анализа) в группах «ВХТ» и «ПХТ», получивших консолидацию ( $n=61$ ) (результаты однофакторного анализа)

Фактор	Коэффициент	p
Стадия ( $M_0 / M_1$ )	-0,243	0,040
Количество зон метастазирования ( $\leq 2$ и $>2$ )	-0,256	0,030
Локализация метастазов (легкие изолированно/другие + сочетанные)	-0,312	0,008

Частота проявлений гематологической токсичности 3–4 степени, особенно тромбоцитопении, нарастала по мере увеличения порядкового номера курса. Так к 5му курсу ПХТ тромбоцитопении 3–4 степени наблюдалась у 83,6% пациентов, по сравнению с 39,3% после 1–го курса ПХТ. Разница в уровне тромбоцитопении индуцированной химиотерапией к 5–му курсу ПХТ достигла достоверных значений по сравнению с 1–м курсом ( $p=0,03$ ). Также имелась тенденция к увеличению числа больных с тяжелой анемией и лейкопенией 39,6% против 68,9% и 72,1% против 90,2%, соответственно. Однако, показатели не достигли статистически значимых величин (таблица 3.1.1). У всех пациентов объединенной группы «ВХТ+ПХТ» гематологическая токсичность 3–4 степени успешно купирована благодаря своевременной адекватной сопроводительной терапии.



### 3.2 Результаты консолидирующей химиотерапии ОССЮ (группы «ВХТ» и «ПХТ»)

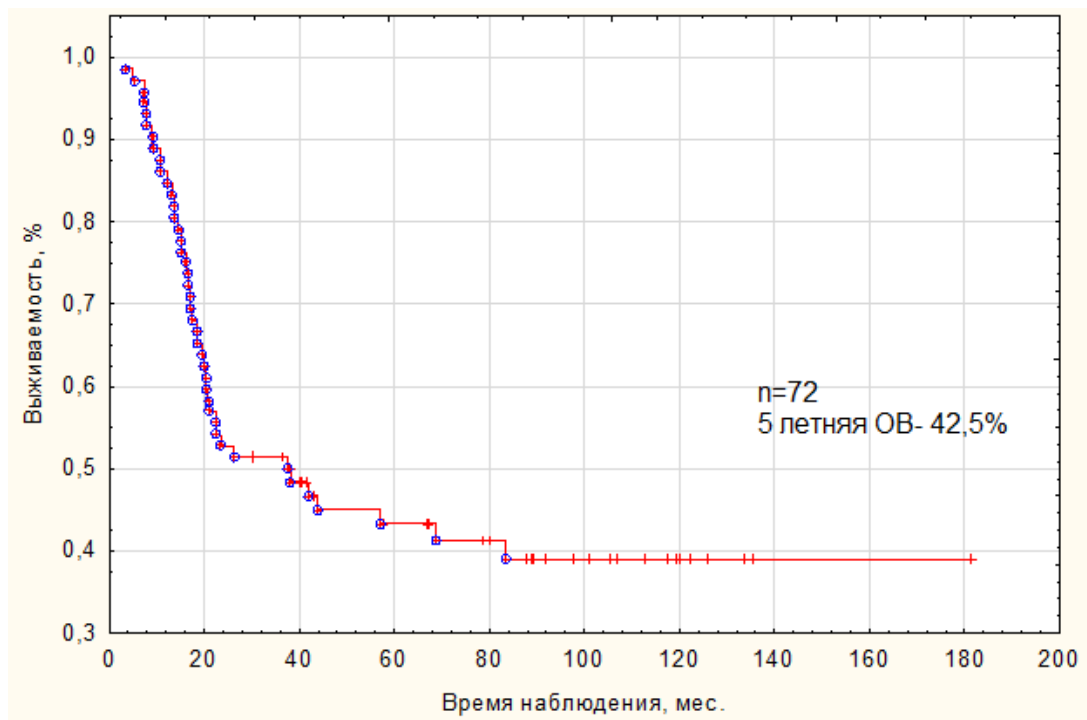
В группе из 61 пациента, успешно завершивших индукцию и получивших консолидацию, 27 получили ВХТ с трансплантацией аутологичных ПСК (группа «ВХТ») и 34 пациента 5 курсов стандартной ХТ (группа «ПХТ»). Согласно последней версии протокола лечения саркомы Юинга (ММСЮ–99) после окончания консолидации в обеих группах дальнейшего поддерживающего лечения не проводилось. В процессе проведения консолидации 3 (4,9%) пациентов погибли от осложнений терапии. Погибли от прогрессирования заболевания 29 (47,5%) пациентов, 27 (44,3%) пациентов живы без признаков заболевания, 2 (3,3%) пациента живы на момент статистического анализа с прогрессированием болезни. Подробно сведения представлены в таблице 3.2.1.

**Таблица 3.2.1** – Исходы лечения пациентов в анализируемой группе в целом и по подгруппам с указанием вида рецидива

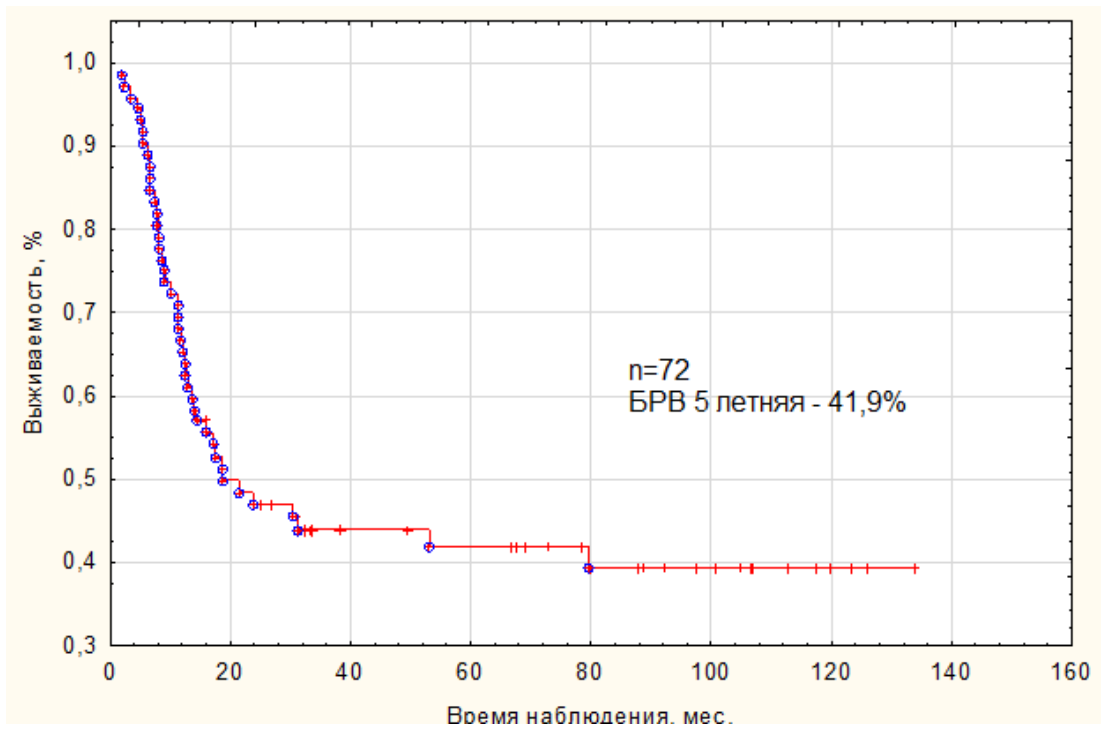
		Индукция	ВХТ	ПХТ	Все
N		11	27	34	72
Погибли от разных причин		<b>11 (100%)</b>	<b>14 (51,9%)*</b>	<b>18 (52,9%)*</b>	<b>43 (59,7%)</b>
Статус пациента	умер от рака	8 (72,7%)	11 (40,8%)	18 (53,0%)	37 (51,4%)
	умер от осложнений	3 (27,3%)	3 (11,1%)	–	6 (8,3%)
	жив без проявлений болезни	–	12 (44,4%)	15 (44,1%)	27 (37,5%)
	жив с прогрессированием	–	1 (3,7%)	1 (2,9%)	2 (2,8%)
II прогрессирование		<b>8 (72,7%)</b>	<b>12 (44,4%)</b>	<b>19 (55,9%)</b>	<b>39 (54,2%)</b>
Рецидив	локальный рецидив	–	1 (8,3%)	4 (21,1%)	5 (12,8%)
	МТС	6 (75%)	10 (83,4%)	10 (52,6%)	26 (66,7%)

	локальный рецидив+мтс	2 (25%)	1 (8,3%)	5 (26,3%)	7 (20,5%)
* достоверные различия по сравнению группы «Индукция» против «ПХТ», $p=0,002$ , группы «Индукция» против «ВХТ», $p=0,0023$ .					

При анализе ОВ и БРВ среди всех 72 пациентов, включенных в исследование получены следующие данные: 1-летней ОВ и БРВ составили 86,1% и 66,6%, 3-летняя ОВ и БРВ составили 50,0% и 43,9%. Пятилетняя ОВ и БРВ составили 42,5% и 41,9%, и 10-летняя ОВ и БРВ находились на уровне 39,3% и 38,3%, соответственно. Средний срок наблюдения составил 49 (3,4–181) и 39,8 (2,0–133,7) месяцев, соответственно (Рисунки 3.2.1 и 3.2.2).



**Рисунок 3.2.1** – Общая выживаемость больных в общей анализируемой группе (n=72)



**Рисунок 3.2.2** – Безрецидивная выживаемость больных в общей анализируемой группе (n=72)

### Группа «ВХТ»

В группе «ВХТ» 25 из 27 пациентов восстановили лейкоциты выше  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  после трансплантации в средний срок 17 (12–36) дней. Двое пациентов погибли на д+15 и д+32 от инфекционной токсичности (сепсис, пневмония) на фоне аплазии кроветворения. Один пациент погиб на д+22 от полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений, несмотря на восстановление показателей лейкоцитов выше  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Летальность в группе «ВХТ» на фоне проведения консолидации составила 11% (n=3). У 2 из 3 пациентов, погибших от токсичности, курсовая доза тиофосамида составила  $900 \text{ мг}/\text{м}^2$ .

У 12 из 27 (44,4%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования болезни в группе «ВХТ» от момента включения в протокол –  $50 \pm 48,5$  месяцев (медиана 31 месяц). Изолированный местный рецидив возник в 1 (8,3%) случае. В 10 (83,4%) случаях прогрессирование носило диссеминированный характер. И у 1 (8,3%) пациента наблюдался комбинированный рецидив. Наиболее часто рецидивы возникали в первые 2 года

(81,7%) от окончания консолидации. В 58,3% (n=7) рецидив возник в течение первых 12 месяцев, и в 25% (n=3) в течение 2-го года наблюдения. В 2 (16,7%) случаях рецидивы возникли после 24 месяца наблюдения. Все больные с прогрессированием ОССЮ в этой группе погибли, кроме одного. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных жив с признаками опухоли.

Всего в этой группе погибло от токсичности и прогрессирования 14 из 27 пациентов (51,9%). Живы на момент окончания работы 13 (48,1) %, из них 12 пациентов (44,4%) в полной ремиссии и 1 (3,7%) с признаками прогрессирования болезни.

### **Группа «ПХТ»**

В группу «ПХТ» вошли 34 пациента. В среднем пациенты получили 5 (4–6) курсов консолидирующей терапии по протоколу. Средний интервал между курсами составил 26 (21–42) дней. За весь период проведения консолидации нарушение 21- и 28-дневного интервалов между курсами наблюдалось всего в 31,1% и 19,4% случаев, соответственно, и было связано, прежде всего, с развитием инфекционных осложнений. При анализе пациентов, получавших лечение в группе «ПХТ» выявлено достоверное снижение частоты анемии 3 и 4 степеней, требующих заместительных гемотрансфузий, при сравнении с таковыми показателями в режиме индукции (в среднем 1,3 (0–4) против 2,6 (1–6),  $p=0,014$ , соответственно), что несомненно связано со снижением курсовых доз циклофосфана и адриамицина с  $4200 \text{ мг/м}^2$  до  $2100 \text{ мг/м}^2$  и  $75 \text{ мг/м}^2$  до  $50 \text{ мг/м}^2$ , соответственно.

Также при анализе данных мы получили достоверные данные, что при снижении дозы циклофосфана и адриамицина процент лейкопении 4 степени в консолидирующем режиме также достоверно снизился с 89% после 5 курса по схеме VAC до 48% после 9 курса ХТ ( $p=0,01$ ).

Частота тромбоцитопении 3–4 степени в группе «ПХТ» в режиме консолидации статистически не отличалась от показателей на фоне предыдущей индукционной химиотерапии у пациентов данной группы.

В группе «ПХТ» ни один пациент не погиб от токсичности и инфекционных осложнений, связанных с проведением консолидации.

Изолированный местный рецидив возник в 4 (41,7%) случаях. В остальных 15 (58,3%) случаях прогрессирование носило диссеминированный характер. При этом в 5 (26,3%) случаях появление метастазов сочеталось с наличием местного рецидива. Наиболее часто рецидивы возникали в первые 2 года (77,3%) от окончания консолидации. В 59,1% (n=7) рецидив возник в течение первых 12 месяцев, и в 18,2% (n=2) в течение второго года наблюдения. В 3 (22,7%) случаях рецидивы возникли после 24 месяцев наблюдения.

Все больные за исключением одного с прогрессированием ОССЮ в этой группе, также погибли от основного заболевания или токсичности на фоне попыток проведения противорецидивной терапии. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных жив с признаками опухоли.

Частота рецидивов достоверно не различалась между группами «ВХТ» и «ПХТ» (55,9% против 44,4%,  $p=0,68$ ).

Всего в этой группе погибло от прогрессирования 18 из 34 пациентов (53,0%). Живы на момент окончания работы 15 (44,1) %, из них 14 пациентов (41,2%) в полной ремиссии и 1 (2,9%) с признаками прогрессирования болезни.

### **3.3 Анализ выживаемости пациентов с ОССЮ**

#### **первично–тазовой локализации по группам консолидации**

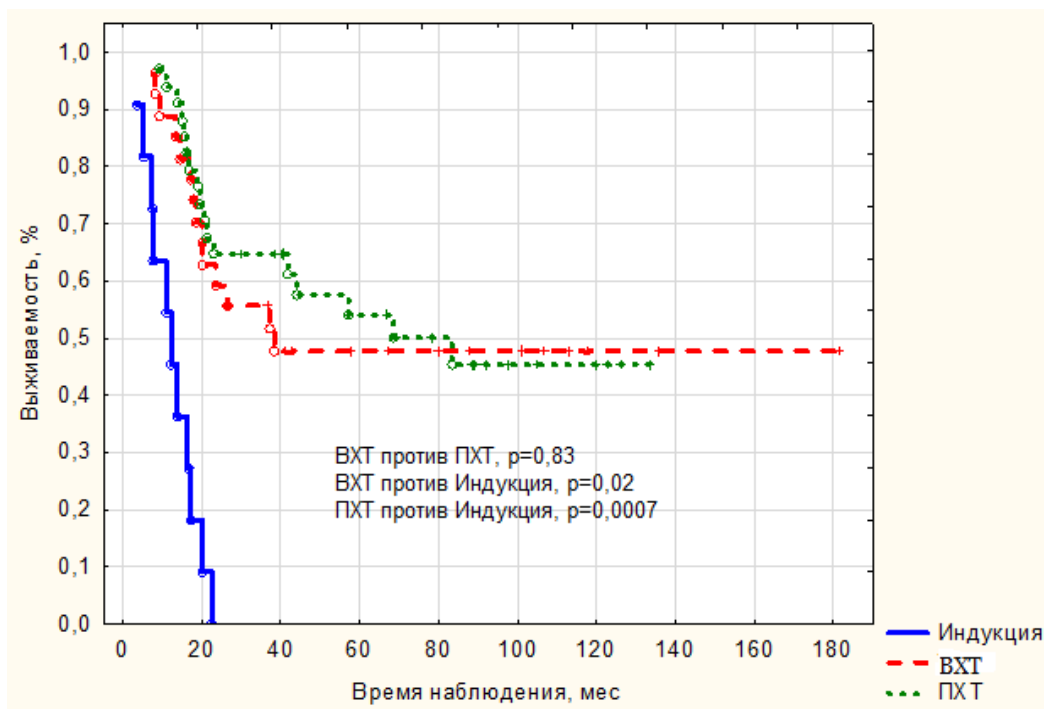
Анализируя общую выживаемость (ОВ), важно отметить, что не выявлено достоверной разницы между группами «ВХТ» и «ПХТ»: 1–летняя общая выживаемость составила 88,9% и 94,1% ; 3–летняя – 55,6% и 61,8%, 5–летняя 47,6% и 52,0%, 10–летняя 47,6% и 43,91% для групп «ВХТ» и «ПХТ» соответственно, при среднем сроке наблюдения 53,3 (7,8–181) и 57,4 (9,1–133,7) месяцев

соответственно. Статистически значимой достоверности не выявлено,  $p=0,83$  (Таблица 3.3.1).

**Таблица 3.3.1** – Общая выживаемость пациентов в группах «ВХТ» и «ПХТ»

	Индукция	Консолидация	
		ВХТ	ПХТ
<b>N</b>	11	27	34
1 год	54,5±15,0	88,9±6,0	94,1±4,0
3 года	–	55,6±9,6	61,8±8,3
5 лет	–	47,6±9,7	52,0±8,7
10 лет	–	47,6±9,7	43,9±9,1
Средний срок наблюдения, мес.	12,4±6,2 (от 3,4 до 22,5)	53,3±46,3 (от 7,8 до 181)	57,4±40,2 (от 9,1 до 133,7)
P= 0,001 «Индукция» против «Консолидация», $p= 0,02$ «Индукция» против «ВХТ», $p=0,0007$ «Индукция» против «ПХТ», $p= 0,83$ «ВХТ» против «ПХТ»			

Графические данные по результатам анализа ОВ больных с ОССЮ тазовой локализации между группами консолидации представлены на рисунке 3.3.1.



**Рисунок 3.3.1** – Общая выживаемость больных с ОССЮ тазовой локализации между группами «ВХТ» и «ПХТ» с графиком для группы «Индукция»

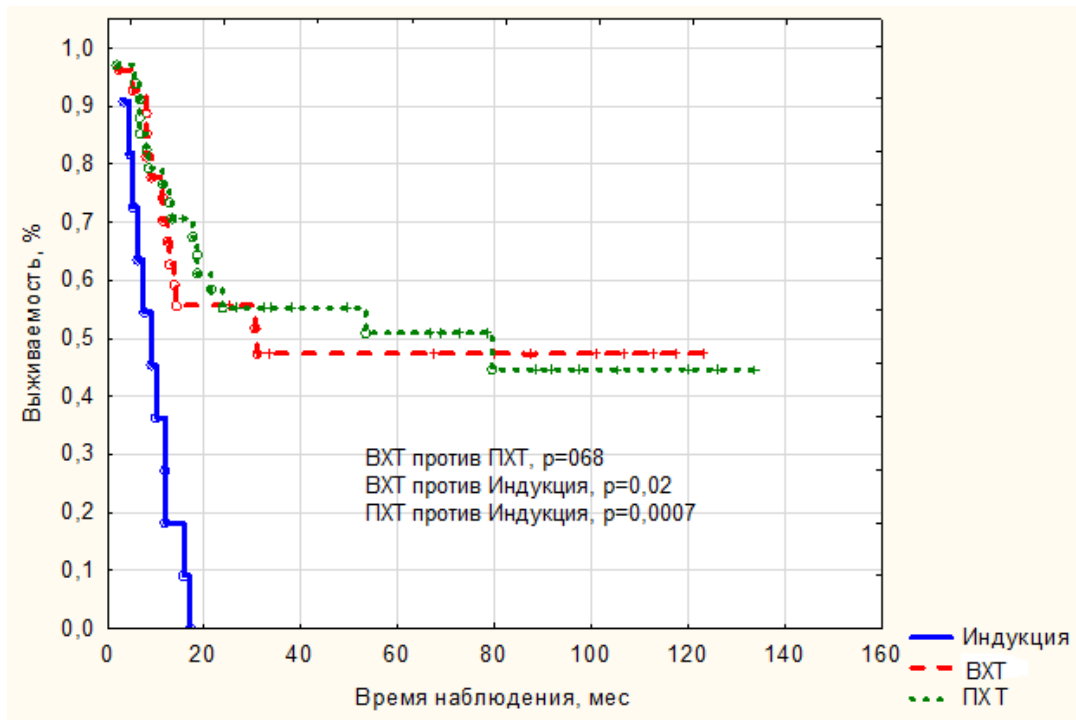
Также в нашей работе мы проанализировали выживаемость, зависящую от прогрессирования заболевания, в англоязычной литературе – DFS, disease free survival, заменив ее русскоязычным аналогом – безрецидивная выживаемость (БРВ) (Таблица 3.3.2).

**Таблица 3.3.2** – Безрецидивная выживаемость в группах «ВХТ» и «ПХТ»

	«Индукция»	Консолидация	
		«ВХТ»	«ПХТ»
<b>n</b>	11	27	34
1 год	27,3±13,4	70,4±8,7	76,5±7,2
3 года	–	47,3±9,7	55,2±8,6
5 лет	–	47,3±9,7	50,9±8,9
10 лет	–	47,3±9,7	44,6±9,8
Средний срок наблюдения, мес.	9,3±4,5 (от 3,4 до 17)	44,5±42,3 (от 2,4 до 123)	45,9±40,1 (от 2 до 133,7)
p=0,003 «Индукция» против «Консолидация», p=0,02 «Индукция» против «ВХТ», p=0,0007 «Индукция» против «ПХТ», p=0,68 «ВХТ» против «ПХТ»			

При анализе 1-летней БРВ получены следующие данные: для группы «ВХТ» БРВ составила 70,4%, для группы «ПХТ» – 76,5%, 3-летняя БРВ составила 47,3% для группы «ВХТ» и 55,2% для группы «ПХТ». Пятилетняя БРВ для группы «ВХТ» и «ПХТ» составили – 47,3% и 50,9% и 10-летняя БРВ находилась на уровне 47,3% для группы «ВХТ» и 44,6% для группы «ПХТ», соответственно. При среднем сроке наблюдения 44,5 (2,4–123) и 45,9 (2,0–133,7) месяцев, соответственно. При сравнении групп «ВХТ» и «ПХТ» достоверной разницы не выявлено (p=0,68).

Графические данные по результатам анализа БРВ больных с ОССЮ тазовой локализации между группами консолидации представлены на рисунке 3.3.2.



**Рисунок 3.3.2** – Безрецидивная выживаемость больных с ОССЮ тазовой локализации между группами «ВХТ» и «ПХТ» с графиком для группы «Индукция»

Следует отметить, что плато безрецидивной выживаемости на кривой устанавливается в группе «ВХТ» на 4 года раньше, что связано с тем, что пациенты из группы ПХТ получали различные варианты противорецидивной терапии, которая позволила достичь второй ремиссии у ряда пациентов, что благоприятно сказалось на показателях общей выживаемости в группе «ПХТ».

### 3.4 Результаты сравнительного анализа факторов, влияющих на выживаемость в группах пациентов с ОССЮ

Дополнительно в нашей работе мы провели однофакторный анализ для выявления различий между группами «ВХТ» и «ПХТ» по следующим параметрам: уровень ЛДГ при первичном поступлении, возраст, длительность анамнеза, объем опухоли по данным КТ при первичном обращении и после оценки клинического эффекта, процентное соотношение опухоли по данным РКТ таза, такие же параметры объема опухоли по данным методов УЗИ, МРТ, кумулятивная доза адриамицина, различные параметры лучевой терапии, такие как разовая доза (РД) и суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии на первичную опухоль, выживаемость общая (в месяцах), безрецидивная выживаемость (в месяцах),



проанализировано время до прогрессирования, длительность специального программного лечения, длительность эффекта до метастазирования, длительность эффекта до местного рецидива.

Данные сравнения групп «ВХТ»–«ПХТ» по выбранным параметрам представлены в сводной таблице (Таблица 3.4.1).

Достоверно чаще уровень ЛДГ при поступлении в стационар был выше в группе «ВХТ» по сравнению с группой «ПХТ», объем первичной опухоли >200 см<sup>3</sup> по данным РКТ таза достоверно чаще встречался у пациентов в группе «ВХТ», чем в группе «ПХТ». Объем сокращения первичной опухоли по данным РКТ, МРТ и УЗИ в группе «ВХТ» оказалось достоверно выше после двух индукционных курсов ХТ. И, наконец, длительность программной терапии оказалась достоверно короче в группе «ВХТ» и составила в среднем 32,4 недели (29–40), по сравнению с группой «ПХТ», где среднее время лечения составляло 45,6 недели (41–53) (p=0,0005).

**Таблица 3.4.1** – Однофакторный анализ различий между группами исследования «ВХТ» и «ПХТ»

Параметры	«ВХТ» против «ПХТ»	
	p	
Уровень ЛДГ	0,04	→ ВХТ
Объем опухоли до начала лечения >200 см <sup>3</sup> по данным КТ	0,024	→ ВХТ
Сокращение первичной опухоли после 2 курса индукции, по КТ	0,046	→ ВХТ
Сокращение первичной опухоли после 2 курса индукции, по УЗИ	0,17	
Сокращение первичной опухоли после 2 курса индукции, по МРТ	0,000004	→ ВХТ
Общая выживаемость, мес.	0,7	
БРВ до первого рецидива, мес.	0,95	
Длительность лечения	0,0005	→ ВХТ
Время до прогрессирования, мес.	0,84	
Длительность эффекта до появления метастазов, мес.	0,83	
Длительность эффекта до местного рецидива, мес.	0,94	
→ выше в группе		

Для выявления факторов, повлиявших на общую выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования, мы провели регрессионный анализ

по Коксу (Cox), результаты которого представлены в таблицах 3.4.2–3.4.4. Мы сравнивали следующие факторы как в группе в целом (n=72), так и группах лечения «ВХТ»/«ПХТ» (n=27 и 34, соответственно): пол, возрастные группы, уровень ЛДГ, стадия (M<sub>0</sub>/M<sub>1</sub>), локализация метастазов, количество зон метастазирования, длительность анамнеза, объем лечения, эффект после 2 курсов индукционной ХТ.

Выявлено значимое влияние на общую выживаемость следующих факторов: распространенность заболевания (локализованная/ диссеминированная), локализация метастазов (легкие изолированно/ другие + сочетанные), количество зон метастазирования ( $\leq 2$  и  $>2$ ) и наступление эффекта после 2 курсов индукции (ПР/ЧР/Стабилизация).

**Таблица 3.4.2** – Зависимость общей выживаемости больных ОССЮ костей таза от факторов в анализируемой группе в целом (n=72)

Фактор	p	HR	95% CI	
Стадия (Локализованная / Диссеминированная)	<b>0,0006</b>	2,961	1,591	5,511
Локализация метастазов (легкие изолированно/другие + сочетанные)	<b>0,0003</b>	1,877	1,339	2,629
Количество зон метастазирования ( $\leq 2$ и $>2$ )	<b>0,0002</b>	1,989	1,385	2,855
Эффект после двух курсов индукции (ПР/ЧР/Стабилизация)	<b>0,0002</b>	2,095	1,417	3,098

Те же 4 фактора оказали достоверное влияние на безрецидивную выживаемость пациентов (Таблица 3.4.3).

**Таблица 3.4.3** – Зависимость выживаемости без прогрессирования больных ОССЮ костей таза от факторов в анализируемой группе в целом (n=72)

Фактор	p	HR	95% CI	
Стадия (Локализованная / Диссеминированная)	<b>0,002</b>	2,743	1,436	5,240
Локализация метастазов (легкие изолированно/другие + сочетанные)	<b>0,002</b>	1,745	1,225	2,486
Количество зон метастазирования ( $\leq 2$ и $>2$ )	<b>0,004</b>	1,742	1,190	2,550
Эффект после двух курсов индукции (ПР/ЧР/Стабилизация)	<b>0,00008</b>	2,275	1,511	3,426

При проведении анализа факторов, влияющих на достижение выраженного позитивного эффекта после двух курсов индукционной терапии, в группе больных, получивших консолидацию («ВХТ» и «ПХТ», n=61 пациент), получены следующие результаты, представленные в таблице 3.4.4.

**Таблица 3.4.4** – Влияние факторов на достижение выраженного эффекта после 2 курса индукции – однофакторный регрессионный анализ («ВХТ» и «ПХТ», n=61)

Фактор	Коэффициент	p
Группа лечения (ВХТ/ПХТ)	0,118	0,325
Пол (муж/жен)	<b>-0,244</b>	<b>0,038</b>
Стадия (Локализованная/ Диссеминированная)	<b>-0,243</b>	<b>0,04</b>
Локализация метастазов (нет/легкие изолированно/другие + сочетанные)	<b>-0,312</b>	<b>0,008</b>
Количество зон метастазирования (нет/1/2/3 и более)	<b>-0,256</b>	<b>0,030</b>

Как видно из вышеприведенной таблицы на достижение выраженного клинического эффекта после двух курсов индукционной ХТ влияли: пол пациента, распространенность заболевания (локализованная/ диссеминированная), локализация метастазов (легкие изолированно/ другие + сочетанные), количество зон метастазирования ( $\leq 2$  и  $>2$ ) и наступление эффекта после 2 курсов индукции (ПР/ЧР/Стабилизация). Возраст пациентов, повышение уровня ЛДГ до начала лечения и продолжительность анамнеза значимо не влияло на достижение выраженного клинического эффекта, который оценивали после двух курсов индукционной химиотерапии, и являлся значимым фактором эффективности всей программной терапии.

Ниже приведены несколько клинических примеров, иллюстрирующих полученные статистические данные.

#### **Клинический пример №1**

Пациент П. Д. поступил в клинику в 2012 году в возрасте 17 лет с диагнозом: С41.4. Саркома Юинга левой лонной кости. Состояние после открытой биопсии. Стадия по системе TNM: T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> Стадия опухолевого процесса: IIb стадия.

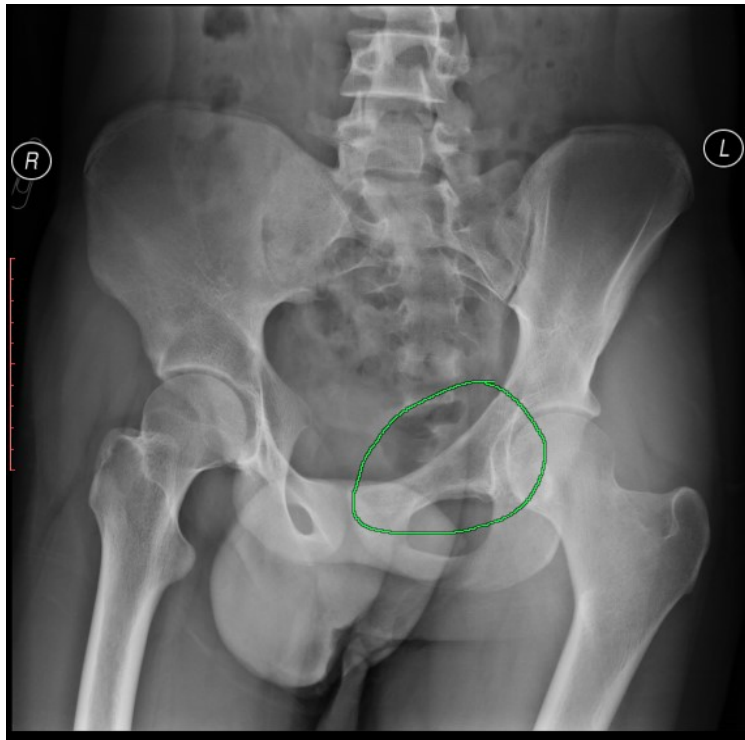
Диагноз был подтвержден гистологически и цитологически, также была проведена FISH–реакция на выявление транслокации гена.

Из анамнеза: ребенок болен с ноября 2011 года, когда впервые появилась температура до 37,6°C, боли в паховой области, увеличенные паховые лимфоузлы. Обратились к хирургу – по УЗИ – лимфаденит, получал антибиотики с эффектом, боль снизилась, температура нормализовалась. В феврале 2012 года боль возобновилась, лихорадка до 38°C. При рентгенографии костей таза – без патологии, в марте 2012 года – подозрение на опухоль. Направлен в НИИ ДОГ. По данным рентгенологических данных исследований и пересмотра блоков – данных за патологию не обнаружено. Пациент был отправлен в ЦИТО для повторной биопсии и исключения остеомиелита лонной кости. При пересмотре препаратов в НИИ ДОГ после повторной открытой биопсии – выявлена саркома Юинга.

Пациент по месту жительства получил два курса индукционной ПХТ по схеме: первый курс ПХТ: VAC высокого риска. Второй курс ПХТ–IE. Перенес относительно тяжело. 08/2012 года установлен венозный порт В. Braun. Третий курс по схеме VAC осложнился лейкопенией 3 степени, тромбоцитопенией 3 ст. и гепатотоксичностью 3 степени. Четвертый курс по схеме IE, перенес относительно удовлетворительно. Химиотерапия (5-й курс индукционной ПХТ) по схеме VAC осложнилась лейкопенией 4 ст., анемией 3 ст., гепатотоксичностью 4 ст. Винкристин на 7- и 15-ые дни не вводился.

Лучевая терапия на область поражения начата с 08/02/2013 года по 07/03/2013 года в СОД=50,4 Гр. Пациент был включен в группу «ПХТ». Получил консолидирующую терапию со снижением доз Циклофосфана – 5 курсов в альтернирующем режиме (VAC/IE). Лечение закончил 31/07/2013 году.

**Осложнения лечения:** Постлучевой ожог. Атрофия левого яичка. Укорочение левой нижней конечности на 1 см. Азоспермия. Через 7 лет после окончания лечения у пациента выявлена шваннома в области седалищного нерва (зона облучения), данная опухоль была успешно удалена (радикально). Пациент остается под наблюдением без признаков болезни в течение 7,5 лет. На рисунках 3.4.3 и 3.4.4 представлены рентгенологические данные.



**Рисунок 3.4.3** – Клинический пример №1. Рентгенограмма костей таза. Полукосяя проекция. Маркером обведено поражение лонной кости. До начала лечения в 2012 году



**Рисунок 3.4.4** – Клинический пример №1. Рентгенограмма костей таза. Прямая проекция. Отмечается несколько утолщенная левая лонная кость при сравнении с контрлатеральной. Через 7 лет после окончания лечения

## Клинический пример № 2

Пациентка Я.И поступила в клинику НИИ ДООГ в возрасте 3 лет с диагнозом: Саркома Юинга крестца, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Получила комбинированное лечение с применением ВХТ. Включена была в группу лечения «ВХТ». Жива в настоящее время без признаков прогрессирования. Продолжительность наблюдения 14 лет.

Гистологическое заключение, ИГХ № 12443/2005 от 06/2005: Заключение: В готовых препаратах ткань опухоли, представленная солидными разрастаниями мелких клеток с мономорфными, гиперхромными ядрами с умеренной митотической активностью. Внеклеточный матрикс представлен прослойками из коллагеновых волокон, которые не регулярно разделяют поля опухолевых клеток. В ткани опухоли большое количество капилляров, заполненных эритроцитами. При иммуногистохимическом исследовании показана экспрессия CD99 (+++), D57 (+), S100 (+), виментина (+++), не показано экспрессии синаптофизина, десмина, CD31, CD34, CD 45, НМВ45, ЕМА, фактора 8, миогенина. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Морфоиммуногистохимическая картина соответствует примитивной нейроэктодермальной опухоли из группы внескелетная саркома Юинга/PNET, 3 степени злокачественности (по системе FNCLCC).

Из анамнеза: с апреля 2005 года родители заметили нарушение мочеиспускания у ребенка, с диагнозом нейрогенный мочевого пузыря получали лечение в ДКБ №9 г. Москвы в течение 1 месяца без эффекта. После проведенного УЗИ и МРТ исследования была заподозрена опухоль таза, и ребенок был направлен в научно–исследовательский институт детской онкологии и гематологии. Размеры первичного очага, располагающегося пресакрально на уровне 3 крестцового–1,2 копчиковых позвонков 7,8×5,2×6,6 см. Опухоль проникает в крестцовый канал и мягкие ткани ягодично–крестцовой области. Копчиковые позвонки разрушены. С 01.06.2005 года по 24.08.2005 года 5 курсов ПХТ (VAC/IE) с положительным эффектом в виде полной регрессией опухоли, со стороны деструктивных изменений копчика без динамики. С 12.09.05 года по 29.09.2005 года курс ЛТ на крестец и зону малого таза в СОД 42 Гр. С 27.10.2005 года по 01.11.2005 года проведен курс ВХТ (бусульфан 4 мг/кг в сутки (–7–6–5–4 дни), вепезид 1400 мг/м<sup>2</sup>

(–3–2 дни), мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> (–3–2 дни) с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток. С 11/2005 по 04/2019 без признаков прогрессирования. Получает заместительную терапию у эндокринолога в связи с нарушением функции яичников.

**Осложнения лечения:** распространенный колит, сигмоидит, проктит, контактная кровоточивость слизистой оболочки сигмовидной кишки. Гипергонадотропный гипогонадизм (как осложнение лечения основного заболевания), конституциональная задержка роста.

### **Клинический пример № 3**

Пациентка Т., 13 лет. Диагноз: Саркома Юинга правой подвздошной, лонной и седалищной костей. T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IIb стадия. Поступила на лечение в 05/2012 года.

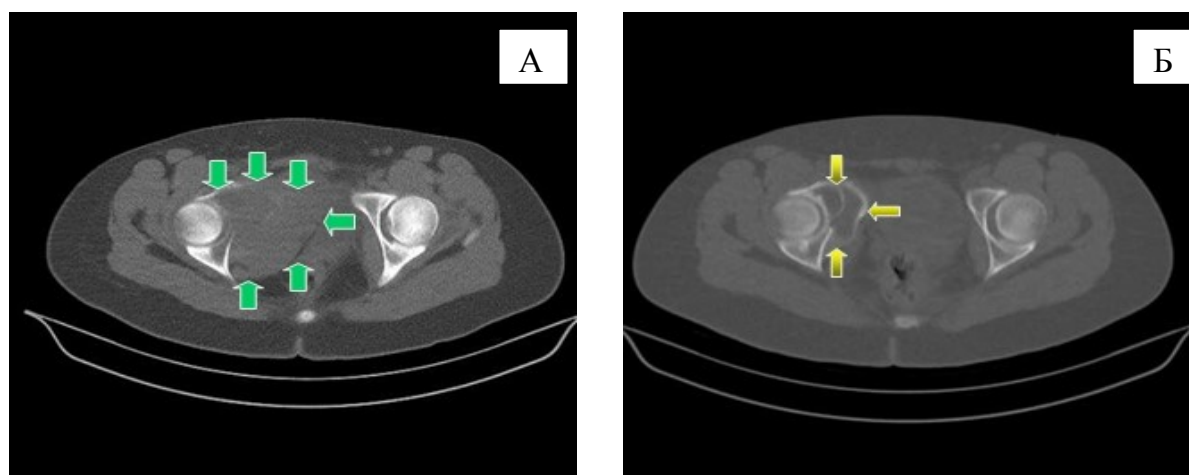
Из анамнеза: боль в правой подвздошной области беспокоила около 5 месяцев до обращения за медицинской помощью. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль правой половины таза. Направлена в НИИ ДОГ для дообследования и решения вопроса о тактике лечения. Выполнена открытая биопсия, при гистологическом исследовании диагностирована ОССЮ. Принято решение о проведении химиотерапии по протоколу ММСЮ–99. При обследовании: рентгенография, компьютерная томография области таза – определяется опухоль в правой лонной, седалищной кости с переходом на вертлужную впадину и головку правой бедренной кости. Опухоль оттесняет наружные подвздошные артерию и вену медиально, не вовлекая их в процесс (Рисунки 3.4.5 и 3.4.6).

После завершения индукции, выполнено хирургическое лечение в объеме межподвздошно–брюшной резекции справа с эндопротезированием правого тазобедренного сустава. Индивидуальный эндопротез изготовлен по трехмерной модели. На рисунке 3.4.5 представлена рентгенограмма эндопротеза в прямой проекции. Отмечается хорошая фиксация дистальной ножки эндопротеза без признаков асептической нестабильности протез–цемент–кость, незначительный остеопороз на уровне опиала бедренной кости. Видна миграция тазового компонента и вывих головки тазобедренного сустава в связи с физиологическим

расширением таза (Рисунок 3.4.7). В послеоперационном периоде отмечался поверхностный некроз краев раны без признаков инфицирования имплантата. Больная прошла курс реабилитации в течение 6 месяцев.

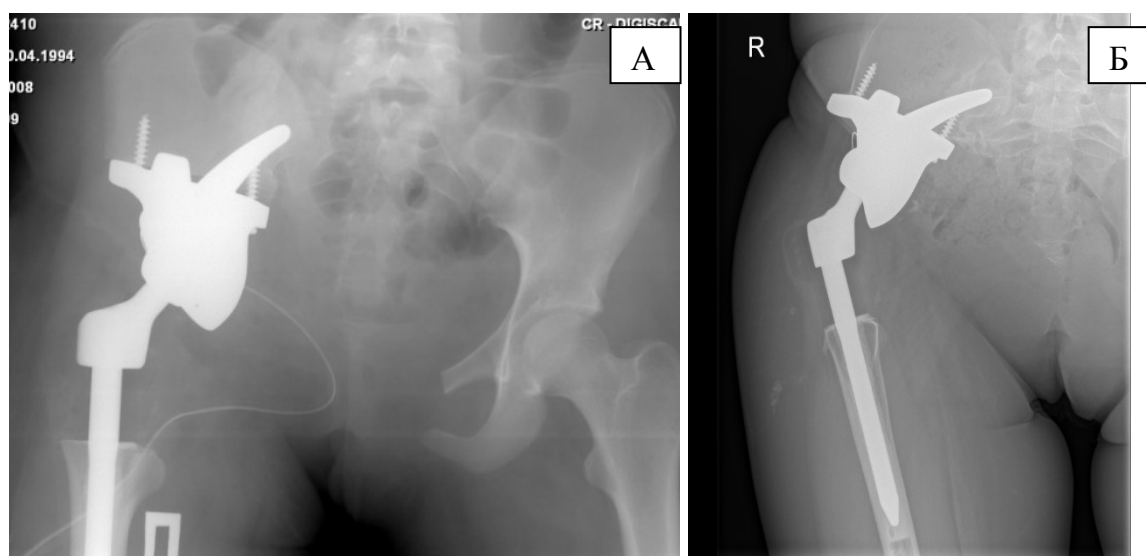


**Рисунок 3.4.5** – Рентгенограмма таза в прямой проекции больной Т.



**Рисунок 3.4.6** – Компьютерная томография таза больной Т.: А – до начала ХТ, Б – после 2 курсов индукционной ХТ. Стрелки указывают на опухоль





**Рисунок 3.4.7** – Рентгенограмма таза больной Т. после радикального хирургического лечения и установки эндопротеза: А – состояние эндопротеза сразу после операции, Б – состояние эндопротеза через 7 лет

Пациентке проведено 5 курсов консолидирующей терапии в группе «ПХТ». Пациентка живет без признаков прогрессирования заболевания в течение 8 лет. Продолжает ходить самостоятельно с помощью палочки.

### **3.5 Анализ рецидивов в группах «ВХТ» И «ПХТ» и полученной противорецидивной терапии**

Несмотря на то, что анализ результатов проведения противорецидивной терапии у пациентов, прогрессирующих после окончания консолидации по протоколу ММСЮ–99, не входил в задачи нашего исследования, мы проанализировали доступные нам данные различных подходов к этой проблеме.

Противорецидивная терапия проводилась в 3 из 12 случаев (25%) в группе «ВХТ» и в 9 из 19 случаев (47,4%) в группе «ПХТ». Схемы ХТ, которые были использованы в качестве противорецидивного лечения: CVC, CAP, VCT, VAI, ICE+ВХТ, VAI+GEMTAX, а также применялась таргетная терапия. У 4 пациентов из 12 (33,3%) использовали схему CVC, схему VCT применяли в 3 (25%) случаях в группе «ПХТ» и по одному случаю (n=5): VAI, ICE+ВХТ с аллогенной трансплантацией от родственного донора, VAI+GEMTAX, CAP и таргетные

препараты. Ни одна из схем не имела значимого преимуществ и не позволила достичь полного клинического эффекта.

Также в качестве дополнительного лечения рецидива заболевания использовалась лучевая терапия с целью контроля метастазов. В группе «ВХТ» лишь одному пациенту проводили дополнительную лучевую терапию на область рецидива, в группе «ПХТ» – троим пациентам на область легких и троим пациентам – на легкие и на кости (n=6).

Одному пациенту была проведена операция – метастазэктомия легочных очагов (группа «ВХТ»), и в группе «ПХТ» одному пациенту была выполнена операция по удалению местного рецидива – резекция подвздошной кости без замещения дефекта и выполнена также метастазэктомия очагов в легких. Хирургический этап предварялся или предшествовал проведению противорецидивной ХТ и/или ЛТ, описанной выше.

Подводя краткие итоги противорецидивного лечения, следует отметить, что ни одна из схем лечения не дала какого-либо преимущества, так как лечение подбиралось индивидуально и не имело строгой концепции лечения для корректного анализа противорецидивного лечения. Однако в ряде случаев противорецидивное лечение позволило продлить общую выживаемость пациентов на срок 1–2 года. Данная тема требует отдельного научного изучения.

### **3.6 Заключение к главе**

Проведение индукционной высокоинтенсивной химиотерапии курсами гиперVAC и ифосфамид–вепезид сопряжено с высокой, но приемлемой токсичностью и высокой эффективностью терапии. Летальность от токсичности на индукции составила 4,2% (n=3), что сравнимо с данными аналогичных по интенсивности программ, проводимых другими исследователями. При этом эффективность (процент достижений положительных ответов) составил 88,9% после 5 курсов индукционной ПХТ. Из них в 76,4% случаев был достигнут полный или очень хороший частичный ответ. Интенсификацией индукционной терапии удалось нивелировать неблагоприятное воздействие таких факторов, как возраст пациента и неоперабельная локализация опухоли. Однако, такие факторы, как

первичный объем опухолевой массы, наличие множественных метастазов, прежде всего по костям и КМ, возраст пациента, по-прежнему оказывают свое негативное влияние на результаты лечения больных этой группы высокого риска. Для пациентов, завершивших индукцию полностью без значимых нарушений протокола лечения, может быть предложен один из равнозначных по результатам в нашем исследовании метод консолидации. ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК дает чуть лучшие, хотя и не достоверные, результаты, в плане безрецидивной выживаемости особенно в первый год наблюдения и обеспечивает ранее достижение плато на кривой выживаемости, однако сопровождается большей токсичностью и трансплантационной летальностью (11,1%). Проведение интенсивных 5 курсов ПХТ в фазе консолидации позволяет добиться сравнимых результатов общей выживаемости на 3–4 года позже с плато на кривой, но сопровождается меньшей токсичностью. Пяти- и десятилетняя как общая, так и безрецидивная выживаемости не отличаются в обеих группах. При выборе метода консолидации необходимо учитывать соматический статус пациента перед этим этапом, наличие противопоказаний для проведения ВХТ, наличие опыта и возможностей проведения того или иного вида терапии в лечебном учреждении, желательную общую длительность лечения, которая достоверно больше при проведении 5 курсов консолидирующей ПХТ.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение опухолей и опухолеподобных поражений костей таза – одна из самых сложных проблем в онкологии. Саркома Юинга костей таза относится к группе прогностически неблагоприятных новообразований в связи с невозможностью, как правило, проведения оперативного лечения, только в редких случаях встречаются первично операбельные опухоли, что обуславливает частые неблагоприятные исходы терапии. Повышение интенсивности химиотерапии позволяет надеяться на улучшение долговременных результатов лечения саркомы Юинга высокого риска, в том числе с первичным распространением опухоли на кости таза. Агрессивная хирургическая тактика при операбельных формах саркомы Юинга костей таза у детей значительно влияет на прогноз болезни, увеличивая 5-летнюю общую выживаемость с 44 до 69,9% [48]. К сожалению, даже при наличии высококвалифицированной хирургической и анестезиологической команд, только около 30% пациентов с первичными опухолями таза операбельны. В остальных случаях интенсивная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в дозах не менее 50 Гр позволяет добиться сравнимых результатов выживаемости в районе 50–58%. Следует помнить, что химиотерапия с соблюдением интервалов между курсами и дозовой интенсивности необходима и в случае потенциально операбельных ОССЮ таза и позволяет не только профилактировать развитие метастатических рецидивов, но и добиться значительного сокращения первичной опухоли и высокой степени радикальности оперативного пособия.

Для пациентов с диссеминированными формами ОССЮ, которые по данным литературы встречаются при первичной диагностике у 1/3 больных, а в нашем исследовании составили 43,1%, интенсивная химиотерапия в комбинации с адекватной лучевой терапией на первичную опухоль и метастазы является единственным способом добиться приемлемых на данный момент результатов лечения.

В нашем исследовании все пациенты первично получили максимально интенсивную индукцию, которая ранее уже была протестирована в рамках протокола американской группы CCG–7951, с курсовыми дозами циклофосфида

4200 мг/м<sup>2</sup>, адриамицина 75 мг/м<sup>2</sup> и ифосфамида 12000 мг/м<sup>2</sup>. Данная индукционная ХТ отличалась высокой эффективностью. У 62 из 72 пациентов (86,1%) наблюдалось наличие положительного ответа в виде сокращения опухоли после двух курсов ХТ. К концу индукции (5 курсов ХТ) эффективность нарастала и составила 88,5%. Хочется заметить, что эффективность такой максимальной стандартной ХТ была высокой не только у пациентов с локализованными опухолями менее 200 см<sup>3</sup>, но и у пациентов с большим локальным распространением и диссеминированными формами.

Восемь пациентов (11,1%) прогрессировали на фоне индукции. Трое пациентов (4,2%) погибли от инфекционных и органных осложнений после 4–5 курсов и не вошли в анализ эффективности терапии. Показатели летальности и токсичности на фоне индукционной терапии соответствуют данным, представленным другими исследователями для химиотерапевтических программ подобной интенсивности. При этом следует отметить, что при проведении индукции максимальными для стандартной ХТ дозами препаратов, 28–дневный интервал между курсами был нарушен всего в 23,7% на 358 суммарно проведенных курсов. Большинство нарушений интервалов приходится на 3 курс ХТ, т. к. перед ним проводилась крупнопольная ЛТ на легкие при наличии метастазов, а также на 4–5 курсы ХТ (2,8% между 1–2 курсами и 20,8% между 4–5 курсами,  $p=0,0001$ ).

В целом индукционная фаза протокола сопровождалась высокой, прежде всего, гематологической и инфекционной токсичностью, которая нарастала по мере увеличения порядкового номера курса. Для уровня падения тромбоцитов после 1 по сравнению с 5 курсами ХТ показатели достигли достоверных значений (40,3% против 85,7%,  $p=0,027$ , соответственно). Частота развития анемий и лейкопении 3–4 степени хотя достоверно и не различалась, но также имела четкую тенденцию к нарастанию (38,9% против 67,1%,  $p=0,064$ , и 76,4% против 92,9%,  $p=0,071$ ). Полученные данные полностью коррелируют с данными литературы, где при проведении даже чуть менее интенсивной ХТ, отмечено развитие нейтропении 4 степени в 91%, а тромбоцитопении 3–4 степени в 68% случаев [83]. При этом

только 66% пациентов закончили полностью фазу индукции и консолидации в связи с прогрессированием и токсичностью.

Токсичность после 1, 3 и 5 курсов была выше. Что может быть объяснено не только наличием крупнопольного облучения легких после 2 курса ХТ и связанной с ней наложенной токсичностью, например, после 3-го курса, но и тем, что эти курсы комбинировали адриамицин–циклофосфамид–винкристин в высоких дозах (гипер-АС). Подобная тенденция уже была отмечена предыдущими авторами, анализировавшими индукционную терапию протокола ММСЮ–99 [13; 18].

Интересным представляется анализ причин неудач индукционной терапии у 11 пациентов, не дошедших до этапа консолидации. Они сформировали группу «Индукция». Прежде всего обращает внимание то, что эта группа достоверно отличалась от группы, получившей тот или иной вид консолидации, по числу пациентов с диссеминированными стадиями процесса (81,8% против 36,1%,  $p=0,01$ ). Одновременно среди больных этой группы встречались более распространенные тазовые опухоли, сопровождающиеся патологическим переломом кости и вовлеченностью тазобедренного сустава (36,4% против 11,5%,  $p=0,034$ , и 45,4% против 24,6%,  $p=0,08$ , соответственно). В группе «Индукция» 8 пациентов прогрессировали после 4–5 курсов ХТ, несмотря на первичный ответ после 2-го курса, а 3 пациентов погибли от инфекции на фоне аплазии кроветворения. Также в группе «Индукция» по сравнению с группой, получившей консолидацию, отмечено увеличение среднего интервала между курсами индукционной терапии, который составил 32 (21–51) дня против 25 (21–35),  $p=0,025$ , соответственно. Таким образом, можно сказать, что пациенты с большим объемом опухоли на момент диагноза (первичная опухоль, комбинированные метастазы) переносят индукционную терапию хуже, а ее эффективность ниже, чем у пациентов с меньшей опухолевой массой. Вероятно, распад опухоли на лечении, сопровождающийся нарушениями водноэлектролитного обмена, лактатацидозом, нарушением экскреторной функции почек, белково–синтетической функции печени и т.п., а также выбросом цитокинов (фактор некроза опухоли, интерфероны) на фоне массивного разрушения клеток, создает неблагоприятный фон для

восстановления функций иммунной кроветворной и других систем и органов. Все это приводит к достоверно более высокой токсичности индукционной ХТ и высокой частоте отсутствия ответа на лечение, в связи с удлинением интервалов между курсами и нарушением интенсивности терапии.

Группа пациентов, получивших консолидацию, была разделена на 2 подгруппы по виду полученной терапии. Единственным достоверным отличием между группами было наличие большего числа пациентов с изолированными легочными метастазами в группе «ПХТ» (38% «ПХТ» против 0% «ВХТ»,  $p=0,007$ ). Остальные параметры, такие, как возраст пациентов, пол, число больных с локализованными и диссеминированными опухолями, количество зон метастазирования не различались по группам. Учитывая, что фактор наличия только метастазов в легкие далеко не во всех исследованиях проявляет себя как благоприятный по сравнению с другими зонами поражения, мы посчитали возможным провести сравнительный анализ между группами. Общая выживаемость в срок 3, 5 и 10 лет не различалась между пациентами, получившими ВХТ с аутологичной трансплантацией, и пациентами, которым были проведены 5 консолидирующих курсов стандартной химиотерапии аналогичных индукции, но со снижением дозы препаратов на 30% (55,6% против 61,8%, 47,6% против 52,0% и 47,6% против 43,9%,  $p=0,83$ , соответственно). При анализе показателей безрецидивной выживаемости так же не было получено достоверных различий (47,3% против 55,2%, 47,3% против 50,9% и 47,3% против 44,6%, для групп «ВХТ» и «ПХТ»,  $p=0,68$ , соответственно). При этом плато на кривой выживаемости в группе пациентов, получивших ВХТ, достигалось раньше на 4 года.

Обнаружено отличие в структуре причин гибели пациентов между группами. Так в группе «ВХТ» 3 пациентов погибли, собственно, от токсичности проведенной терапии. Трансплантационная смертность составила 11,1%. При этом 2 пациента получили максимальную дозу тиофосамида в  $900 \text{ мг/м}^2$ . У них наблюдалась кожная и неврологическая токсичность 3 степени, длительные инфекционные эпизоды. Эскалации дозы проводилась в рамках исследовательской части протокола ММСЮ–99. Доза  $900 \text{ мг/м}^2$  в данном режиме была признана

непереносимой, и у последующих пациентов доза тиофосамида составила 600 мг/м<sup>2</sup>, как в первичном варианте программы лечения. Прогрессия заболевания отмечена у 12 пациентов (44,5%). В группе «ПХТ» не зафиксировано летальных исходов на фоне консолидационной ХТ. При этом токсичность проводимых курсов со снижением доз препаратов снизилась по сравнению с индукцией. За весь период проведения консолидации нарушение 21 и 28–дневного интервалов между курсами наблюдалось всего в 31,1% и 19,4% случаев. Выявлено достоверное снижение частоты анемии 3 и 4 степеней, требующих заместительных гемотрансфузий, при сравнении с таковыми показателями в режиме индукции (в среднем 1,3 (0–4) против 2,6 (1–6),  $p=0,014$ , соответственно). Однако, доля пациентов с прогрессией опухоли была выше в этой группе и составила 55,9%. Интересно, что в группе «ПХТ» чаще наблюдались местные и комбинированные рецидивы (21,1% «ПХТ» против 8,3% «ВХТ» и 26,3% «ПХТ» против 8,3% «ВХТ», соответственно). И, напротив, было меньше изолированных метастатических рецидивов (52,6% «ПХТ» против 83,4% «ВХТ»), что может быть объяснено достоверно более высоким числом больных с комбинированными метастазами с поражением >2 зон в группе «ВХТ». Скорее всего, ВХТ не позволила достичь эррадикации опухолевого клона у пациентов с метастазами в кости в связи с низким кровоснабжением костной ткани и недостаточной концентрацией препаратов в местах скопления опухолевых клеток. И наоборот, крупнопольное облучение легких на этапе консолидации позволило снизить риск рецидива в группе пациентов («ПХТ»), получившей менее интенсивное лечение, что было отмечено зарубежными коллегами ранее [57].

Несмотря на одинаковые результаты выживаемости в группах «ВХТ» и «ПХТ» каждый метод консолидации имеет свои преимущества и недостатки. При применении высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией существенно сокращается длительность лечения в среднем до 32,4 недель. Достоверное сокращение продолжительности терапии на 13,2 недели ( $p=0,0005$ ) по сравнению с группой «ПХТ» ведет к уменьшению суммарной длительности пребывания пациента в стационаре, снижает потребность в лекарственных препаратах, анализах и диагностических процедурах. Для иногородних пациентов сокращение



длительности терапии означает так же меньшее количество времени пребывания в транспорте по пути на лечение и обратно, а также расходов на проживание и перемещение. Предварительные расчеты, которые не являлись темой данной работы и не вошли в текст диссертации, позволяют говорить о наличии экономических преимуществ при проведении более короткой программы терапии.

При этом пациент получает меньшую суммарную дозу таких химиопрепаратов как адриамицин, винкристин, циклофосфан, этопозид, и, особенно, ифосфамид, что должно потенциально уменьшить частоту и риск развития отдаленных побочных эффектов. Сравнительная характеристика полученных пациентами групп «ВХТ» и «ПХТ» доз химиопрепаратов представлена в таблице 4.1. В работах, посвященных влиянию доз использованных препаратов на развитие патологии органов, а также вторичных опухолей, выявлена дозовая зависимость частоты развития дилатационных кардиомиопатий и нарушений проводимости с полученной дозой антрациклинов. Также с увеличением кумулятивной дозы нарастала частота развития вторичных опухолей [67]. Увеличение суммарной дозы ифосфамида выше  $36000 \text{ мг/м}^2$  тесно связано с проявлениями как острой почечной токсичностью, так и с поражениями почек, прежде всего, тубулопатиями, возникающими в первые 3–5 лет от окончания терапии [112].

Суммарная курсовая доза ингибитора топоизомеразы II, этопозиды  $>2000 \text{ мг/м}^2$  значительно повышает риск развития острого миелоидного лейкоза в первые 5 лет от окончания специфического лечения [119]. Комбинация с антрациклинами еще больше повышает риск развития вторичных опухолей у пациентов с первичной саркомой Юинга, который составляет 3,4% и 4,7%, в срок 10 и 20 лет, соответственно [120].

Нейротоксичность винкристина имеет четкую тенденцию к нарастанию по мере увеличения суммарной дозы препарата. Хотя доза винкристина  $22,5 \text{ мг/м}^2/\text{протокол}$ , не является максимально возможной и переносимой, в этом дозовом диапазоне у ряда пациентов развивается необратимая моторная и чувствительная периферическая нейропатия.

**Таблица 4.1** – Сравнительная характеристика полученных пациентами групп «ВХТ» и «ПХТ» доз химиопрепаратов

Препараты	Суммарные дозы химиопрепаратов, полученных в процессе проведения протокола ММСЮ–99 по группам консолидации (мг/м <sup>2</sup> )	
	ВХТ	ПХТ
Адриамицин СД	225	325
Циклофосфан	12600	16800
Винкрестин	13,5	22,5
Этопозид	1000	2350
Ифосфамид	24000	48000
Мелфалан	140	–
Бусульфан	16 мг/кг	–
Тиофосфамид	600	–

Что касается высоких доз циклофосфана, используемых в данном протоколе, то следует отметить, что как в группе «ПХТ», так и в группе «ВХТ» суммарная доза превышает 7000 мг/м<sup>2</sup>, т.е. дозу, которая традиционно считается пороговой, увеличивающей как риск возникновения вторичных лейкозов, так и риск нарушения фертильных функций, прежде всего, у мальчиков в период полового созревания и подростков. Справедливости ради следует отметить, что в современных протоколах лечения солидных опухолей высокого риска, опирающихся на алкилирующие агенты, в подавляющем большинстве случаев суммарные дозы циклофосфана превышают 7000 мг/м<sup>2</sup>, либо включают в себя ифосфамид в эквивалентных дозах. Нам кажется, что дискутировать нужно не столько о снижении дозы химиотерапевтического препарата, эффективного при лечении местнораспространенных и диссеминированных ОССЮ тазовой локализации, сколько о перечне мероприятий, направленных на сохранение фертильности этой группы подростков мужского пола. Необходимо повсеместно внедрять в практику отечественной медицины методику сбора и криоконсервации спермы, решать не только медицинские и социальные, но и юридические вопросы, существующие в этой сфере.

Проведение консолидации с включением ВХТ, несмотря на положительные моменты, отмеченные выше, имеет свои ограничения. Во-первых, проведение ВХТ требует наличия высокопрофессиональной команды врачей и медицинских сестер в учреждении, где есть лаборатория иммунологии для подсчета стволовых клеток в трансплантате, собственная служба переливания крови с круглосуточным графиком работы, банк, обеспечивающий криоконсервацию и хранение стволовых клеток и т. п. К сожалению, в настоящее время в России имеется не более десятка учреждений, прежде всего федерального подчинения, оборудованных и укомплектованных для проведения аутотрансплантации в соответствии с установленными требованиями, что существенно ограничивает распространение данного вида терапии. Также не следует забывать о том, что уровень трансплантационной летальности остается пусть незначительно, но все же выше, чем уровень летальности на фоне стандартных курсов консолидирующей ПХТ.

ВХТ в нашем исследовании обеспечивало лучший локальный контроль ОССЮ. Только в 16,6% случаев наблюдалась локальная прогрессия опухоли в группе «ВХТ», против 45,4% случаев в группе «ПХТ» ( $p=0,07$ ), при том, что первично объем опухоли в группе «ВХТ» был достоверно больше (таблицы 3.2.1 и 3.4.1). Этот факт не нашел объяснения в данной работе, так как статус опухоли перед этапом консолидации и доза лучевой терапии достоверно не различались между двумя группами. Возможно, это связано с малым количеством пациентов в группах и отбору больных в группу «ВХТ».

В нашей работе только 2 (3,3%) из 61 пациентов, завершивших индукцию, было проведено оперативное вмешательство на костях таза, после чего оба больных получили консолидацию в группе «ПХТ». Это связано с тем, что подавляющее большинство пациентов в исследовании имели большие распространенные опухоли, которые не позволяли провести радикальную, не калечащую операцию с хорошим функциональным эффектом. В ряде случаев, после обсуждения, оперативное вмешательство не было проведено в связи с опасением развития послеоперационных осложнений и увеличения интервалов до следующего курса ХТ, особенно у пациентов с диссеминированными формами, что

могло бы повлечь прогрессирование заболевания. Для таких пациентов был сделан упор не на оперативное лечение, а на интенсивность ХТ и на полноценную лучевую терапию. В ряде зарубежных протоколов, как было отмечено в литературном обзоре, около 30% пациентов подверглось оперативному лечению. Это может быть связано с тем, что объем и распространенность первичной опухоли у пациентов в странах Европы и Северной Америки значительно меньше, чем в нашем исследовании, что связано с более ранней и полной диагностикой и позволяет планировать и проводить радикальные операции у большего числа больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что выбранная нами тактика высокоинтенсивной индукционной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией на различных этапах от объема поражения, последующая консолидация с использованием различных подходов, позволила добиться 42% 5-летней общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов с локализованными и диссеминированными ОССЮ с поражением костей таза. При этом, в группе пациентов, успешно закончивших индукцию и получивших консолидацию, как общая, так и безрецидивная пятилетняя заболеваемость составила 50%, что ставит анализируемую нами программу ММСЮ–99 в один ряд с наиболее успешными мировыми протоколами лечения ОССЮ высокого риска у сравнимых контингентов больных. Интенсивная индукционная терапия с последующей консолидацией и адекватной лучевой терапией, несмотря на высокую токсичность, остаются единственным способом преодолеть неблагоприятные факторы прогноза, такие как массивные распространенные опухоли таза и наличие метастазов на момент постановки диагноза. Токсичность индукционной химиотерапии может быть преодолена путем грамотной современной сопроводительной, трансфузионной и антибактериальной терапии. При этом необходимо обеспечить пристальное и круглосуточное наблюдение за пациентами в условиях стационара, особенно в фазе аплазии кроветворения.

Больные с хорошим ответом на индукционную терапию, несмотря на первичную распространенность, диссеминацию опухоли, возраст, уровень ЛДГ, могут рассчитывать на 50% пятилетнюю выживаемость, независимо от типа проводимой консолидации. Выбор типа консолидации с проведением ВХТ или ПХТ зависит, прежде всего, от готовности лечебного учреждения и наличия опыта проведения аутологичных трансплантаций у персонала, наличия соматической и инфекционной патологии у пациента и других факторов риска.

Открытым остается вопрос в отношении тактики ведения пациентов с тотальным поражением костей  $\frac{1}{2}$  таза и более, с наличием массивного метастатического поражения 3 и более зон (органов/систем), которые, как правило,

не отвечают даже на интенсивную индукцию и прогрессируют на фоне 4–5 курсов ХТ. Возможно, что включение в первичную терапию таргетных препаратов позволит преодолеть негативный прогноз у данной группы больных. Однако, более важным и перспективным представляется совершенствование системы раннего выявления пациентов с ОССЮ и направления их в специализированные онкологические учреждения.

## ВЫВОДЫ

1. Индукционная терапия, комбинирующая курсы винкристин–адриамицин–циклофосфан и ифосфамид–этопозид, обеспечивает достижение положительного ответа на лечение в 88,5% случаев при допустимой органной токсичности не более 3 степени, прежде всего у пациентов с локализованными ОССЮ таза и с изолированными метастазами в легкие. Прогрессирование на фоне индукции наблюдалось в 11,1% случаев и явилось основной причиной выхода из протокола, прежде всего у пациентов с комбинированными множественными метастазами и неудовлетворительным соматическим статусом на момент включения в программу (доля таких пациентов в группе, не закончивших индукцию 81,8%, против 33,3% и 38,2% в группах «ВХТ» и «»),  $p=0,008$  и  $p=0,014$ , соответственно).

2. Увеличение интервалов между курсами индукционной терапии более 25 дней и регулярное снижение курсовых доз химиопрепаратов, прежде всего циклофосфана и адриамицина, на 30% и более, у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом, сопровождается достоверно более высокой частотой прогрессирования заболевания на фоне индукции и выходом из протокола (средний интервал между курсами у вышедших из протокола 32 дня против 25 дней у закончивших индукцию,  $p=0,025$ ).

3. К негативным факторам прогноза относятся наличие множественных комбинированных, прежде всего, костных метастазов и отсутствие положительного ответа со стороны первичной опухоли и/или метастазов после 2 курсов индукционной терапии ( $p=0,0003$  и  $p=0,0002$ ). Частота, сроки развития и характер рецидивов достоверно не различаются в группах получивших ВХТ и консолидирующую стандартную ПХТ (в первые 2 года 81,7% против 77,3%,  $p=0,36$ , соответственно).

4. От момента включения в протокол (intention-to-treat) общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у 72 пациентов с локализованными и диссеминированными формами ОССЮ с первичным поражением костей таза,

получивших лечение по программе ММСЮ–99, составила 42,5% и 41,9%, при среднем сроке наблюдения 49 и 39,3 месяцев соответственно. Основными причинами неудач лечения были прогрессирование на фоне терапии (11,1%) и инфекционная летальность, как на фоне первых 5 курсов индукции (4,2%), так и на фоне проведения консолидации ВХТ (11,1%).

5. Консолидация с применением ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК не показала достоверного преимущества в анализируемой группе пациентов. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость достоверно не различалась в сравнимых группах пациентов, получивших консолидацию ВХТ против стандартной ПХТ (47,6% против 52% и 47,3% против 50,9%,  $p=0,86$  и  $p=0,68$ , соответственно, при среднем сроке наблюдения 55,4 и 45,2 месяца, соответственно).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения современных результатов лечения на уровне пятилетней выживаемости в пределах 43–50% необходимо проводить весь комплекс рекомендованных исследований, чтобы правильно распределить пациентов с местнораспространенной и диссеминированной формами ОССЮ с поражением костей таза по группам риска и по типам проводимой консолидационной терапии, а также выделить группу пациентов, которым может быть проведено оперативное вмешательство.

2. При решении вопроса об операции следует учитывать не только потенциальную возможность проведения самого вмешательства и его радикальность, но и последующую возможность проведения лучевой терапии, а также перспективы нарушения временных интервалов между курсами ХТ, что может привести к прогрессированию метастазов и привести к гибели больного от основного заболевания.

3. Пациентам с метастатическим поражением более 2 зон, распространением опухоли на  $\frac{1}{2}$  таза и более, с патологическим переломом, у которых диагностирована стабилизация опухолевого процесса после двух курсов индукционной терапии VAC/IE, необходимо пересматривать программу лечения, переводя их на вторую линию терапии или вводя новые таргетные препараты в схему лечения, т.к. большинство из них прогрессируют на фоне проведения 4–6 курсов индукции.

4. Проведение интенсивных программ типа ММСЮ–99 требует круглосуточного мониторинга состояния пациента и функций его органов и систем, грамотной сопроводительной, современной и своевременной антибактериальной и противогрибковой терапии, а также трансфузионной терапии, учитывая высокую гематологическую токсичность индукционного лечения. Не следует включать пациента в подобные эффективные, но высокотоксичные программы, если нет возможности обеспечить его лечение компонентами крови, антибиотиками согласно современным мировым требованиям.

5. Учитывая, что показатели ОВ и БРВ достоверно не отличаются при проведении того или иного вида консолидации (ВХТ против стандартной ПХТ) у пациентов с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на индукции, при выборе типа консолидации следует принимать во внимание возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую длительность терапии (при проведении ВХТ достоверно короче), а также общую стоимость программы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БХАК	– биохимический анализ крови
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВКК	– внескостный компонент
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВПВ	– верхняя полая вена
ВСЮ	– внескелетная саркома Юинга
ВХТ	– высокодозная полихимиотерапия
Гр	– Грей
ГСК	– гемопоэтические стволовые клетки
ДГК	– длинные губчатые кости
ДГТ	– дистанционная гамма–терапия
ДКБ	– детская клиническая больница
ДЖВП	– дискинезия желчевыводящих путей
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДН	– дыхательная недостаточность
ДТК	– длинные трубчатые кости
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИОЛТ	– интраоперационная лучевая терапия
КГ	– контрольная группа
КМ	– костный мозг
КОЛ	– крупнопольное облучение легких
КПГ	– клетки предшественники гемопоэза
КСФ	– колониестимулирующий фактор
КСЮ	– костная саркома Юинга

ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛП	– лечебный патоморфоз
ЛПУ	– лечебно–профилактическое учреждение
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно–резонансная томография
НЭ	– непосредственная эффективность
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОВ	– общая выживаемость
ОГ	– основная группа
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОССЮ	– опухоли семейства саркомы Юинга
ПБ	– прогрессия болезни
ПНЭО	– примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПСК	– периферические стволовые клетки
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЭ	– полный эффект
ПЭТ	– позитронно–эмиссионная терапия
РИД	– радиоизотопная диагностика
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
РОД	– разовая очаговая доза
РФП	– радиофармпрепарат
СБ	– стабилизация болезни
СВЧ	– физиотерапия сверхвысокими частотами
СОД	– суммарная очаговая доза
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
СЮ	– саркома Юинга
ТКМ	– трансплантация костного мозга

ТОТ	– тотальное облучение тела
ТПСК	– трансплантация периферических стволовых клеток
ТТ	– торакотомия
УВЧ	– физиотерапия ультравысокими частотами
УЗВТ	– ультразвуковая томография
ФДГ–18	– флюородезоксиглюкоза–18
ФН	– фебрильная нейтропения
ХТ	– химиотерапия
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЧЭ	– частичный эффект
ЭКГ	– электрокардиография
ССГ	– Children Cancer Group – детская группа по изучению рака
CESS	– cooperative Ewing's sarcoma study – кооперированное исследование по саркоме Юинга
COG	– Children Oncology Group – детская онкологическая группа
EW	– Ewing's sarcoma – протокол по лечению саркомы Юинга (Франция)
FISH	– флуоресцентная гибридизация in situ
IE	– ifosfamide+etoposide – ифосфамид+этопозид
IESS	– intergroup Ewing's sarcoma study – межгрупповое исследование по саркоме Юинга (США)
MSKCC	– Memorial Sloan–Kettering Cancer Centre – Центр исследования рака памяти Слоан–Кеттеринг (США)
POG	– pediatric oncology group – детская онкологическая группа
pPNET	– peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor – периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль= ПНЭО
RT–PCR	– цепная полимеразная реакция обратной транскрипции

- SJCRH – St.Jude children research hospital – Детский  
исследовательский госпиталь Св. Иуды
- VAC – Vincristine+Doxorubicin+Cyclophosphamide –  
винкристин+доксорубицин+циклофосфан
- VACD – Vincristine+Doxorubicin+Actinomycin  
D+Cyclophosphamide винкристин+доксорубицин+  
актиномицин Д+циклофосфан
- VDCMtx – vincristine+Dactinomycin+Cyclophosphamide+Metotrexate  
винкристин+дактиномицин+циклофосфамид+метотрексат
- Vs – versus – против

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белова, В.П. Конформная лучевая терапия в детской онкологии / В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко, М.В. Левченко, Н.А. Сусулева, А.В. Яркина // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 54–60.
2. Брюханов, А.В. Магнитно–резонансная томография в остеологии / А.В. Брюханов, А.Ю. Васильев. – М.: Медицина, 2006. – С. 170–173; Meyers, S.P. MRI of Bone and Soft Tissue Tumors and Tumorlike Lesions Thieme Stuttgart / Meyers S.P. – Neww York, 2008. – P. 1–16.
3. Булычева, И.В. Современные критерии прогноза в диагностике первичных опухолей костей / И. Булычева. – Гл. 7. – 2013. – С. 340.
4. Булычева, И.В. Современные критерии прогноза в комплексной диагностике первичных опухолей костей (клинико–морфологическое исследование): Дис. д–ра мед. наук: 14.01.12 / Булычева Ирина Владиславовна. – М., 2011. – 236 с.
5. Булычева, И.В. Современные критерии прогноза в диагностике первичных опухолей костей / И.В. Булычева. – Гл. 8. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. – С. 409.
6. Глеков, И.В. Лучевая терапия опухолей у детей / И.В. Глеков, В.А. Григоренко, В.П. Белова, А.В. Яркина //Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, №2. – С. 143–144.
7. Давыдов, М.И. Энциклопедия клинической онкологии / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский – М.: РЛС–2005, 2004. – 1536 с. – С. 745.
8. Догра, В. Секреты ультразвуковой диагностики / В. Догра, Д.Д. Рубенс. – М.: Медпресс–информ, 2006. – С. 15–23.
9. Долгополов, И.С. Лечение детей и подростков с опухолями семейства саркомы юинга костей таза / И. С. Долгополов, Н.М. Иванова, О.А. Нисиченко, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2009. – № 1. – С. 71–78.
10. Долгополов, И.С. Результаты и методика сбора стволовых клеток периферической крови у детей и подростков / И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К.

Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова, Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 40–45.

11. Дурнов, Л.А. Детская онкология: Учебник / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 385.

12. Ефимов, Г.А. Иммунобиология острой реакции «Трансплантат против хозяина» / Г.А. Ефимов, А.С. Вдовин, А.А. Григорьев, С.Ю. Филькин, Н.А. Быкова, В.Г. Савченко // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 499–516.

13. Иванова, Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: автореф. дис. д-ра мед. наук / Н. М. Иванова. – М., 2008. – 46 с.

14. Иванова, Н.М. Детская онкология: Национальное руководство / Н.М. Иванова; под ред. М.Д.Алиева. – М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – 684 с.

15. Иванова, Н.М. Рентгенологическая диагностика злокачественных опухолей костей таза у детей / Н.М. Иванова, Л.А. Дурнов, Н.А. Кошечкина // Вопросы онкологии. – 2000. – № 4. – С. 410–414.

16. Иванова, Н.М. Руководство по детской онкологии / Н. М. Иванова; под ред. академика РАМН Л.А.Дурнова. – Гл. 24. – М., 2003. – 503 с.

17. Иванова, Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: дис. д-ра мед. наук/ Н.М. Иванова. – М., 2008. – 382 с.

18. Киселев, Л.П. Лечение прогностически неблагоприятных форм саркомы Юинга у детей /Л.П. Киселев, С.В. Петрович, Ю.С. Стронгин, О.В. Алейникова // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 65–68.

19. Кржевицкий, П.И. Клинико–лучевая диагностика сарком костей / П.И. Кржевицкий // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 13.

20. Лагунова, И.Г. Опухоли скелета / И.Г. Лагунова. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – С. 133–134.



21. Макимбетов, Э.К. Эпидемиология злокачественных опухолей у детей в Кыргызстане / Э.К. Макимбетов, З.П. Камарли, Т.Х. Мень – Бишкек: КРСУ, 2001. – 136 с.

22. Масчан, А. Применение гранулоцитарно–макрофагального колониестимулирующего фактора в педиатрической практике. Опыт использования Ленограстима (Граноцит) / А. Масчан, Н. Богачёва, Е. Скоробогатова // Педиатрия. – 1997. – 4. – С. 70–74.

23. Мелкова, К.Н. Смешанный химеризм после аллогенной трансплантации костного мозга: собственные клинические наблюдения / К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская // Клиническая онкогематология. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 40–44.

24. Назаренко, А.В. Лучевая терапия в комплексном лечении больных саркомой Юинга: Автореф. канд. мед. наук / А. В. Назаренко. – М., 2003. – 122 с.

25. Нейштадт, Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. – С.–Пб.: Фолиант, 2007. – С. 51–89.

26. Петрикова, Н.И. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль у ребенка / Н.И. Петрикова, А. М. Ефременков, Н.А. Сниткин, Р.Б. Трунова, Т.И. Бурлуцкая // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 42–47.

27. Подольцева, Э.И. Реакция «трансплантат против опухоли» – перспективный метод иммунотерапии злокачественных новообразований / Э.И. Подольцева // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 175–182.

28. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография / М. Прокоп, М. Галански; пер. с англ. под ред. А. В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. – М.: МЕДпресс–информ, 2007. – С. 570–634; Кржевицкий, П.И. Клинико–лучевая диагностика сарком костей / П.И. Кржевицкий// Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №1. – С. 15.

29. Семенова, А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика / А.И. Семенова // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, № 1. – С. 45.

30. Соловьев, Ю.Н. Саркома Юинга / Ю.Н. Соловьев// Вопросы онкологии. – 2002. – С. 9.
31. Тарасов, Б.П. // Арх. пат. – 1966. – Т. 28. Вып. 11. – С. 19–26.
32. Трапезников, Н.Н. Первичные опухоли костей таза / Н.Н. Трапезников, Т.М. Григорова. – М.: Медицина, 1978. – 198с.
33. Трапезников, Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. // Современная онкология. – 2001. – Т.3. – №4. – С.295.
34. Хмелевская, В.Н. Оптимизация лучевой терапии в комбинированном лечении саркомы Юинга у детей и подростков: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.19 / В. Н. Хмелевская. – Обнинск, 2002. – 36 с.
35. Хмелевская, В.Н. Комбинированное лечение детей и подростков, больных с саркомой Юинга с метастазами в легкие / В.Н. Хмелевская, В.А. Бизер, Г.Т. Кудрявцева// Детская онкология. – 2008. – № 30. – С. 53.
36. Albergo, J.I. Risk analysis factors for local recurrence in Ewing's sarcoma: when should adjuvant radiotherapy be administered? / J.I. Albergo, C.L.L. Gaston, M.C. Parry et al. // Bone Joint J. – 2018. – Feb. – 100–B (2). – P. 247–255.
37. Atra, A. High-dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma / A. Atra, J.S. Whelan, V. Calvagna, A.G. Shankar, S. Ashley, V. Shepherd, R.L. Souhami, C.R. Pinkerton. // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Nov. – 20(10). – P. 843–846.
38. Jully, B., Rajkumar T. // Indian J Med Paediatr Oncol. – 2012. – Oct. – 33(4). – P. 195–202. – doi: 10.4103/0971–5851.107074.
39. Bacci, G. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999 / G. Bacci, A. Longhi, S. Ferrari et al. // Eur J Surg Oncol. – 2006. – Nov. – 32(9). – P. 974–979. Epub 2006. – Apr 18.
40. Bacci, G. Treatment of nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors of the spine and sacrum: the experience from a single institution / G. Bacci, S. Boriani, A. Balladelli, E. Barbieri, A. Lonhi, M. Alberhini, K. Scotlandi, C. Forni, P. Pollastri, D.

Vanel, M. Mercuri // *Eur Spine J.* – 2009. – Aug. – 18(8). – P. 1091–1095. – doi: 10.1007/s00586–009–0921–0. – Epub 2009. – Mar 11.

41. Bensinger, W. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral–blood stem cells / W. Bensinger, F. Appelbaum, S. Rowley et al. // *J Clin. Oncol.* – 1995. – 13. – P. 2547–2555.

42. Bernstein, M. Ewings sarcoma family of tumors: current management / M. Bernstein, H. Kovar, M. Paulussen, R.L. Randall, A. Schuck, L.A. Teot, H. Juergens // *Oncol.* – 2006. – Vol. 11(5). – P. 503.

43. Buckley, J.D. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group / J.D. Buckley, T.W. Pendergrass, C.M. Buckley, D.J. Prithard, M.E. Nesbit, A.J. Provisor, L.L. Robison // *Cancer.* – 1998. – Oct. – 1. – 83(7). – P. 1440–1448.

44. Burdach, S. High–dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT) / S. Burdach, H. Jürgens // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2002. – Feb. – 41(2). – P. 169–189.

45. Burgert, E.O.Jr. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS–II / E.O.Jr. Burgert, M.E. Nesbit, L.A. Garnsey, J. Herrmann, T.J. Cangir, M. Tefft, R. Evans, P. Thomas // *J Clin Oncol.* – 1990. – Sep. – 8(9). – P. 1514–1524.

46. Cangir, A. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long–term follow–up of the First Intergroup study / A. Cangir, M.E.Jr. Nesbit, E.A. Gehan et al. // *J Clin Oncol.* – 1990. – Oct. – 8(10). – P. 1664–1674.

47. Cavazzana, A.O. Ewing s sarcoma is an undifferentiated neuroectodermal tumor / A.O. Cavazzana, J.L. Magnari, R.A. Ross et al. // *Advan. in Neuroblastoma Res.* – Alan Liss, Inc., 1988. – Vol. 2. – P. 487–498.

48. Chen, L. Characteristics and prognosis of pelvic Ewing sarcoma: a SEER population–based study / L. Chen, J. Long, F. Xing et al. // *PeerJ.* – 2019. – 7 e7710. – <https://doi.org/10.7717/peerj.7710>.

49. Cohen, M.D. Visual presentation of the staging of pediatric solid tumors / M.D. Cohen, E.M. Bugaieski, M. Haliloglu et al. // *Radiographics*. – 1996. – May. – 16(3). – P. 523–545. Review.
50. Colvill, H.C. Ewing sarcoma / H.C. Colvill, R.A. Willis // *Amer. J Path.* – 1933. – Vol. 22. – P. 41–51.
51. Cotterill, S.J. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group / S.J. Cotterill, S. Ahrens, M. Paulussen et al. // *J Clin Oncol.* – 2000. – Sep. – 18(17). – P. 3108–3114.
52. Craft, A.W. Childhood cancer: improved prospects for survival but is prevention possible? / A.W. Craft // *Indian J Pediatr.* – 1998. – Nov–Dec. – 65(6). – P. 797–804. Review.
53. Delattre, O. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data / O. Delattre, A. Zoubek, C. Pfliderer et al. // *Br J Cancer*. – 1994. – Nov. – 70(5). – P. 908–913.
54. Donaldson, S.S. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346 / S.S. Donaldson et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – Vol. 42, Issue 1. – P. 125–135.
55. Donaldson, S.S. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346 / S.S. Donaldson, M. Torrey, M.P. Link et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 42. – P. 125–135.
56. Donaldson, S.S. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. Pediatric Oncology Group / S.S. Donaldson, M. Torrey, M.P. Link et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1998. – Aug. – 1. – 42(1). – P. 125–135.
57. Dragun, A.E. Ewing Family of Tumors (Including Ewing's Sarcoma of Bone, Extraosseous Ewing's [EOE] Sarcoma, Primitive Neuroectodermal Tumor [PNET], and Askin's Tumor): *Encyclopedia of Radiation Oncology* / A.E. Dragun, P.J. Schilling, T.W. Speer et al. – 2013. – P. 237–237.

58. EURO-E. W.I.N.G 99 treatment manual. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>.
59. Ewing, J. Diffuse endothelioma of bone Proc. / J. Ewing. – N.-Y. Path. Soc., 1921. –Vol.21. – P. 17.
60. Ewing Sarcoma. Union for International Cancer Control. Review of Cancer Medicines on the WHO List Essential Medicines. 2014., [www.who.int](http://www.who.int).
61. Enneking W.F. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone / W.F. Enneking, W.K. Dunham // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1978. – Vol.60. – P.731 – 746.
62. Felgenhauer, J. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas / J. Felgenhauer, D. Hawkins, T. Pendergrass et al. // Med Pediatr Oncol. – 2000. – Jan. – 34(1). – P. 29–38.
63. Gaspar, N. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration / N. Gaspar, D.S. Hawkins, U. Dirksen et al. // J Clin Oncol. – 2015. – Sep. – 20. – 33(27). – P. 3036–3046.
64. Goodman, J.W. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice / J.W. Goodman, G.S. Hodgson // Blood. – 1962. – 19(6). – P. 702–714.
65. Granowetter, L. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study / L. Granowetter, R. Womer, M. Devidas et al. // J Clin Oncol. – 2009. – May. – 20. – 27(15). – P. 2536–2541. – doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
66. Grier, H.E. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy / H.E. Grier, R.C. Shamberger, M.P. LaQuaglia et al. // Ann Surg. – 2003. – Oct. – 238(4). – P. 563–567.
67. Ginsberg, J.P. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study / J.P. Ginsberg, P. Goodman, W. Leisenring et al. // J Natl Cancer Inst. – 2010. – Aug. – 18. – 102(16). – P. 1272–1283. – doi: 10.1093/jnci/djq278. – Epub 2010. – Jul 23.

68. Harif, M. Management of pediatric tumor lysis syndrome / M. Harif, I. Tazi, H. Nafl et al. // Arab J Nephrol Transplant. – 2011. – Sep. – 4(3). – P. 147–154. Review.
69. Hawkins, D.S. (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors / D.S. Hawkins, S.M. Schuetze, Butrynski. et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 8828
70. Hayes, F.A. Systematization of primary histopathologic and fine-needle aspiration cytologic features and description of unusual histopathologic features of neuroblastic tumors: a report from the Pediatric Oncology Group / F.A. Hayes, V.V. Joshi, J.F. Silverman et al. // Hum Pathol. – 1993. – May. – 24(5). – P. 493–504.
71. Hustu, H.O. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1992 / H.O. Hustu, C. Sandoval, W.H. Meyer et al. // Med Pediatr Oncol. – 1996. – Mar. – 26(3). – P. 180–185.
72. Huvos, A.G. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults / A.G. Huvos, E.A. Kolb, B.H. Kushner et al. // J Clin Oncol. – 2003. – Sep. – 15. – 21(18). – P. 3423–3430.
73. Jeon, I.S. A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV-1 / I.S. Jeon, J.N. Davis, B.S. Braun // Oncogene. – 1995. – Vol. 10. – P. 229–234.
74. Jonatban, P. Osteogenic and Ewing Sarcomas: Estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR-Imaging / P. Jonatban, P.D. Dyke, M. David et al. // Radiology. – 2003. – Vol. 1. – P. 271–278.
75. Julli, B. Potential molecular targets for Ewing's sarcoma therapy / B. Julli, T. Rajkumar // Indian J Med Paediatr Oncol. – 2012. – Oct–Dec. – 33(4). – P. 195–202.
76. Jürgens, H. Ewing sarcoma during follow-up / H. Jürgens, M. Heinemann, A. Ranft et al. // Nuklearmedizin. – 2017. – 56(6). – P. 233–238. – doi: 10.3413/Nukmed-0909-17-07.
77. Kanold, J. Efficient and safe of PBSC collection in children / J. Kanold, P. Hall, C. Rapatel et al. // Med Ped Oncol. – 1996. – 4. – P. 249.

78. Kleiner, J.B. Extraplural causes of lumbosacral radiculopathy / J.B. Kleiner, W.F. Donaldson, J.G. Curd et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1991. – Vol. 73. – P. 817–827.

79. Kolb, E.A. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults / E.A. Kolb, B.H. Kushner, R. Gorlick et al. // *J Clin Oncol.* – 2003. – 21. – P. 3423–3430.

80. Kolb, E.A. BIRC5 expression is a poor prognostic marker in Ewing sarcoma / E.A. Kolb, P. Hingorani, P. Dickman et al. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2013. – Jan. – 60(1). – P. 35–40. – doi: 10.1002/pbc.24290. – Epub 2012. – Sep 7.

81. Kovar, H. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor / H. Kovar, M. Dworzak, S. Strebl et al. // *Oncogene.* – 1990. – Vol. 5. – P. 1067.

82. Kurowski, V. Urinary excretion of ifosfamide, 4-hydroxyifosfamide, 3- and 2-dechloroethylifosfamide, mesna, and dimesna in patients on fractionated intravenous ifosfamide and concomitant mesna therapy / V. Kurowski, T. Wagner // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1997. – 39(5). – P. 431–439.

83. Kushner, B.H. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults / B.H. Kushner, E.A. Kolb, R. Gorlick et al. // *J Clin Oncol.* – 2003. – Sep 15. – 21(18). – P. 3423–3430.

84. Ladenstein, R. A multivariate and matched pair analysis on high-risk Ewing tumor (ET) patients treated by megatherapy (MGT) and stem cell reinfusion (SCR) in Europe / R. Ladenstein, O. Hartmann, R. Pinkerton et al. // *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* – 1999. – Abst. 18555.

85. Ladenstein, R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, M.C. Le Deley et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Jul 10. – 28(20). – P. 3284–3291. – doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864. – Epub 2010. – Jun 14.

86. Ladenstein, R. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry / R.

Ladenstein, C. Lasset, R. Pinkerton et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – May. – 15(5). – P. 697–705.

87. Landuzzi, L. The metastatic ability of Ewings sarcoma cells is modulated by stem cell factor and by its receptor c-kit / L. Landuzzi, C. De Giovanni, G. Niciletti et al. // *Am. J. Pathol.* – 2000. – P. 157.

88. Marina, N. Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in ewing sarcoma with pulmonary metastases: results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008 / N. Marina, U. Dirksen, B. Brennan et al. // *J Clin Oncol.* – 2019. – Sep 25. – JCO1900915. – doi: 10.1200/JCO.19.00915.

89. Meyer, W.H. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors: a feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital / W.H. Meyer, N.M. Marina, A. Pappo // *J Clin Oncol.* – 1999. – Jan. – 17(1). – P. 180–190.

90. Mhaweč-Fauceglia, P. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a case report. Diagnosed by immunohistochemistry and molecular analysis / P. Mhaweč-Fauceglia, R. Saxena, S. Sait // *Ann Diagn Pathol.* – 2006. – Dec. – 10(6). – P. 363–366.

91. Naing, A. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors / A. Naing, P. LoRusso, S. Fu et al. // *Clin Cancer Res.* – 2012. – May 1. – 18(9). – P. 2625–2631. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0061

92. National Cancer Intelligence Network, 2010, <http://www.ncin.org.uk/>

93. Nesbit, M.L. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group / M.E. Nesbit, J.D. Buckley, T.W. Pendergrass et al. // *Cancer.* – 1998. – Oct 1. – 83(7). – P. 1440–1448.

94. Ohno, T. Ewing sarcoma cells secrete EWS/Fli-1 fusion mRNA via microvesicles / T. Ohno, M. Tsugita, N. Yamada et al. // *PLoS One.* – 2013. – Oct 4. – 8(10). – e77416. – doi: 10.1371/journal.pone.0077416.



95. Olmos, D. The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours: results of a phase Ib dose-escalation, open-label study / D. Olmos, L.R. Molife, P.C. Fong et al. // *Br J Cancer*. – 2010. – Jul 27. – 103(3). – P. 332–339. – doi: 10.1038/sj.bjc.6605767.

96. Panicek, D.M. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group / D.M. Panicek, C. Gatsonis, D.I. Rosenthal et al. // *Radiology*. – 1997. – Vol. 202. – P. 237–246.

97. Petterson, H. Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities / H. Petterson, T. Gillespy, D. Hamlin et al. // *Radiology*. – 1987. – Vol. 164. – P. 237–241.

98. Pape, H. Radiotherapy and high-dose chemotherapy in advanced Ewing's tumors / H. Pape, H.J. Laws, S. Burdach et al. // *Strahlenther Onkol*. – 1999. – Oct. – 175(10). – P. 484–487.

99. Pape, H. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. / H. Pape, S. Burdach S, B. van Kaick, H.J. Laws, S. Ahrens, R. Haase, D. Körholz, J. Dunst, T. Kahn, R. Willers, B. Engel, U. Dirksen, C. Kramm, W. Nürnberger, A. Heyll, R. Ladenstein, H. Gadner, H. Jürgens, U. Go el. // *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1451–1462. doi: 10.1023/a:1026539908115.

100. Paulussen, M. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients / M. Paulussen, A.W. Craft, I. Lewis et al. // *J Clin Oncol*. – 2008. – Sep 20. – 26(27). – P. 4385–4393. – doi:10.1200/JCO.2008.16.5720.

101. Paulussen, M. Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86 / M. Paulussen, S. Ahrens, O. Dunst et al. // *J Clin. Oncol.* – 2001. – 19. – 6. – P. 1818–1829.

102. Picci, P. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities / P. Picci, T. Böhling, G. Bacci et al. // *J Clin Oncol.* – 1997. – Apr. – 15(4). – P. 1553–1559.

103. Raciborska, A. Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma – are outcomes better than with radiation therapy? / A. Raciborska, K. Biliska, M. Rychlowska–Pruszyńska et al. // *J Pediatr Surg.* – 2014. – Oct. – 49(10). – P. 1500–1504.

104. Sandoval C. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1992 / C. Sandoval, W.H. Meyer, D.M. Parham et al. // *Med Pediatr Oncol.* – 1996. – Mar. – 26(3). – P. 180–185.

105. Schajowicz F. Histochemical Typing of Bone Tumors / F. Schajowicz. – 2nd Ed. – Berlin: Springer–Verlag, 1993.

106. Schuck, A. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials / A. Schuck, S. Ahrens, M. Paulussen et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Jan 1. – 55(1). – P. 168–177.

107. Spiller, M. Prognostic factors in localized extraosseous Ewing family tumors / M. Spiller, G. Bisogno, A. Ferrari et al. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2006. – 46 (10). – A–PD.024, 434.

108. Strauss, S.J. Single center experience of a new intensive induction therapy for Ewing's family of tumors: Feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties / S.J. Strauss, A. Mc Tiernan, D. Driver et al. // *J Clin Oncol.* – 2003. – 21. – P. 2974–2981.

109. Subbiah, V. Ewing's Sarcoma: Overcoming the Therapeutic Plateau / V. Subbiah, R. Kurzrock // *Discov Med.* – 2012. – June. – 13 (73). – P. 405–415.

110. Sutow, W.W. Childhood cancer: the improving prognosis / W.W. Sutow, M.P. Sullivan // *Postgrad Med.* – 1976. – Feb. – 59(2). – P. 131–137.

111. Thiel, U. Solid Tumor Working Party (STWP) and the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT); Pediatric Registry for Stem Cell Transplantations (PRST); MetaEICESS Study Group. No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients / U. Thiel, A. Wawer, P. Wolf et al. // *Ann Oncol.* – 2011. – Jul. – 22(7). – P. 1614–1621. – doi: 10.1093/annonc/mdq703. – Epub 2011. – Jan 18.

112. Torunn, I.Y. Local Control in Helvic Ewing Sarcoma: Analysis From INT-0091 – A Report from the Children's Oncology Group / I.Y. Torunn, M. Krailo, C.J. Fryer., // *J Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 24. – August 20. – P. 3838.

113. Wan, Z.H. Survival outcome among patients with Ewing's sarcoma of bones and joints: a population-based cohort study / Z.H. Wan, Z.H. Huang, L.B. Chen // *Sao Paulo Med J.* – 2017. – Dec 18. – 136(2). – P. 116–122.

114. Whelan, J. Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators. high-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk ewing sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008 / J. Whelan, M.C. Le Deley, U. Dirksen et al. // *J Clin Oncol.* – 2018. – Sep 6. – JCO2018782516. – doi: 10.1200/JCO.2018.78.2516.

115. Womer, R.B. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group / R.B. Womer, D.C. West, M.D. Krailo et al. // *JCO.* – 2012. – November 20. – Vol. 30, N 33. – P. 4148–4154.

116. Yi, H. Inhibition of apoptosis by normal and aberrant Fli-1 and erg proteins involved in human solid tumors and leukemias / H. Yi, Y. Fujimura, M. Ouchida et al. // *Oncogene.* – 1997. – Mar 20. – 14(11). – P. 1259–1268. – doi: 10.1038/sj.onc.1201099

117. Zhu, C. Provider views on the management of Ewing sarcoma of the spine and pelvis / C. Zhu, K.A. Olson, M. Roth et al. // *J Surg Oncol.* – 2018. – Mar. – 117(3). – P. 417–424.

118. Zucman, J. Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints / J. Zucman, O. Delattre, C. Desmaze et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 1992. – Nov. – 5(4). – P. 271–277.

119. Pui, C.H. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia / C.H. Pui, R.C. Ribeiro, M.L.Hancock et al. // *N Engl J Med*. – 1991. – Vol. 325, N 24. – P. 1682–1687.

120. Longhi, A. Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983–2006) / A. Longhi, S. Ferrari, A. Tamburini et al. // *Cancer*. – 2012. – 118(20). – P. 5050–5059.

121. Нисиченко О.А. Лечение детей и подростков с опухолями семейства саркома Юинга костей таза / О.А. Нисиченко, Н.М. Иванова, И.С. Долгополов, М.Д. Алиев // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*, -2009. -№1. - С.71-78.

122. Нисиченко О.А. Лечение детей с опухолью саркомы Юинга костей таза: опыт Восточно-Европейской группы по изучению сарком / О.А. Нисиченко, А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, В.В. Хайрулова, М.Д. Алиев // *Онкопедиатрия*, - 2015. -Том 2. -№ 3. - С. 314.

123. Нисиченко О.А. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза / О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко, А.А. Малахова, О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*, -2020. -Том 12. -№2-3. -С. 46-54.